

# PATENT COOPERATION TREATY

EO/US  
PCT/JP00/06376

**PCT**

From the INTERNATIONAL BUREAU

## NOTIFICATION OF ELECTION

(PCT Rule 61.2)

To:

Commissioner  
US Department of Commerce  
United States Patent and Trademark  
Office, PCT  
2011 South Clark Place Room  
CP2/5C24  
Arlington, VA 22202  
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

in its capacity as elected Office

Date of mailing:

29 March 2001 (29.03.01)

International application No.:

PCT/JP00/06376

Applicant's or agent's file reference:

2651WO0P

International filing date:

19 September 2000 (19.09.00)

Priority date:

20 September 1999 (20.09.99)

Applicant:

KATO, Kaneyoshi et al

1. The designated Office is hereby notified of its election made:



in the demand filed with the International preliminary Examining Authority on:

28 November 2000 (28.11.00)



in a notice effecting later election filed with the International Bureau on:

2. The election ☒ was



was not

made before the expiration of 19 months from the priority date or, where Rule 32 applies, within the time limit under Rule 32.2(b).

The International Bureau of WIPO  
34, chemin des Colombettes  
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No.: (41-22) 740.14.35

Authorized officer:

J. Zahra

Telephone No.: (41-22) 338.83.38

# PCT

## REQUEST

The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty.

For receiving Office use only

International Application No.

International Filing Date

Name of receiving Office and "PCT International Application"

Applicant's or agent's file reference  
(if desired) (12 characters maximum)

2651WO0P

### Box No. I TITLE OF INVENTION

MCH ANTAGONISTS

### Box No. II APPLICANT

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.

1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi,  
OSAKA 541-0045 JAPAN

☐ This person is also inventor.

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

State (that is, country) of nationality:

Japan

State (that is, country) of residence:

Japan

This person is applicant  
for the purposes of:

☐ all designated  
States

☒ all designated States except  
the United States of America

☐ the United States  
of America only

☐ the States indicated in  
the Supplemental Box

### Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

KATO Kaneyoshi

2-40, Maruyamadai 2-chome, Kawanishi-shi,  
HYOGO 666-0152 JAPAN

This person is:

☐ applicant only

☒ applicant and inventor

☐ inventor only (If this check-box  
is marked, do not fill in below.)

State (that is, country) of nationality:

Japan

State (that is, country) of residence:

Japan

This person is applicant  
for the purposes of:

☐ all designated  
States

☐ all designated States except  
the United States of America

☒ the United States  
of America only

☐ the States indicated in  
the Supplemental Box

☒ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on a continuation sheet.

### Box No. IV AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE; OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

The person identified below is hereby/has been appointed to act on behalf  
of the applicant(s) before the competent International Authorities as:

☒ agent

☐ common representative

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)

Patent Attorney, Registered No. 11404, TAKAHASHI Shuichi  
Patent Attorney, Registered No. 11045, UCHIYAMA Tsutomu  
c/o Osaka Plant of TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.  
17-85, Jusohonmachi 2-chome, Yodogawa-ku, Osaka-shi,  
OSAKA 532-0024 JAPAN

Telephone No.

03-3278-2235

Facsimile No.

03-3278-2222

Teleprinter No.

☐ Address for correspondence: Mark this check-box where no agent or common representative is/has been appointed and the space above is used instead to indicate a special address to which correspondence should be sent.

# PCT

## REQUEST

The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty.

For receiving Office use only

International Application No.

International Filing Date

Name of receiving Office and "PCT International Application"

Applicant's or agent's file reference  
(if desired) (12 characters maximum)

2651WO0P

### Box No. I TITLE OF INVENTION

MCH ANTAGONISTS

### Box No. II APPLICANT

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.

1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi,  
OSAKA 541-0045 JAPAN

☐ This person is also inventor.

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

State (that is, country) of nationality:

Japan

State (that is, country) of residence:

Japan

This person is applicant  
for the purposes of:

☐ all designated  
States

☒ all designated States except  
the United States of America

☐ the United States  
of America only

☐ the States indicated in  
the Supplemental Box

### Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

KATO Kaneyoshi

2-40, Maruyamadai 2-chome, Kawanishi-shi,  
HYOGO 666-0152 JAPAN

This person is:

☐ applicant only

☒ applicant and inventor

☐ inventor only (If this check-box  
is marked, do not fill in below.)

State (that is, country) of nationality:

Japan

State (that is, country) of residence:

Japan

This person is applicant  
for the purposes of:

☐ all designated  
States

☐ all designated States except  
the United States of America

☒ the United States  
of America only

☐ the States indicated in  
the Supplemental Box

☒ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on a continuation sheet.

### Box No. IV AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE; OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

The person identified below is hereby/has been appointed to act on behalf  
of the applicant(s) before the competent International Authorities as:

☒ agent

☐ common representative

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)

Patent Attorney, Registered No. 11404, TAKAHASHI Shuichi  
Patent Attorney, Registered No. 11045, UCHIYAMA Tsutomu  
c/o Osaka Plant of TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.  
17-85, Jusohonmachi 2-chome, Yodogawa-ku, Osaka-shi,  
OSAKA 532-0024 JAPAN

Telephone No.

03-3278-2235

Facsimile No.

03-3278-2222

Teleprinter No.

☐ Address for correspondence: Mark this check-box where no agent or common representative is/has been appointed and the space above is used instead to indicate a special address to which correspondence should be sent.

## Continuation of Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)

If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the request.

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

MORI Masaaki

Takeda Kasuga Haitzu 702, 7-9, Kasuga 1-chome, Tsukuba-shi,  
IBARAKI 305-0821 JAPAN

This person is:

- ☐ applicant only  
☒ applicant and inventor  
☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)

State (that is, country) of nationality:

Japan

State (that is, country) of residence:

Japan

This person is applicant for the purposes of:

☐ all designated States☐ all designated States except the United States of America☒ the United States of America only☐ the States indicated in the Supplemental Box

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

SUZUKI Nobuhiro

1077-50, Oaza-yatabe, Tsukuba-shi, IBARAKI 305-0861 JAPAN

This person is:

- ☐ applicant only  
☒ applicant and inventor  
☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)

State (that is, country) of nationality:

Japan

State (that is, country) of residence:

Japan

This person is applicant for the purposes of:

☐ all designated States☐ all designated States except the United States of America☒ the United States of America only☐ the States indicated in the Supplemental Box

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

SHIMOMURA Yukio

Takeda Yakuhin Matsushiro Residence 410, 12-1, Matsushiro  
3-chome, Tsukuba-shi, IBARAKI 305-0035 JAPAN

This person is:

- ☐ applicant only  
☒ applicant and inventor  
☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)

State (that is, country) of nationality:

Japan

State (that is, country) of residence:

Japan

This person is applicant for the purposes of:

☐ all designated States☐ all designated States except the United States of America☒ the United States of America only☐ the States indicated in the Supplemental Box

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

TAKEKAWA Shiro

Umezono Square B305, 5-3, Umezono 2-chome, Tsukuba-shi,  
IBARAKI 305-0045 JAPAN

This person is:

- ☐ applicant only  
☒ applicant and inventor  
☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)

State (that is, country) of nationality:

Japan

State (that is, country) of residence:

Japan

This person is applicant for the purposes of:

☐ all designated States☐ all designated States except the United States of America☒ the United States of America only☐ the States indicated in the Supplemental Box

☐ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on another continuation sheet.



## Continuation of Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)

*If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the request.*

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

CHOH Nobuo

7-26, Matsushiro, 3-chome, Tsukuba-shi, IBARAKI 305-0035  
JAPAN

This person is:

- ☐ applicant only  
☒ applicant and inventor  
☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)

State (that is, country) of nationality:

Japan

State (that is, country) of residence:

Japan

This person is applicant for the purposes of:

- ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

This person is:

- ☐ applicant only  
☐ applicant and inventor  
☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)

State (that is, country) of nationality:

State (that is, country) of residence:

This person is applicant for the purposes of:

- ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

This person is:

- ☐ applicant only  
☐ applicant and inventor  
☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)

State (that is, country) of nationality:

State (that is, country) of residence:

This person is applicant for the purposes of:

- ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

This person is:

- ☐ applicant only  
☐ applicant and inventor  
☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)

State (that is, country) of nationality:

State (that is, country) of residence:

This person is applicant for the purposes of:

- ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box

☐ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on another continuation sheet.

Box No. V DESIGNATION OF STATES

The following designations are hereby made under Rule 4.9(a) (mark the applicable check-boxes; at least one must be marked):

Regional Patent

- ☒ AP ARIPO Patent: GH Ghana, GM Gambia, KE Kenya, LS Lesotho, MW Malawi, MZ Mozambique, SD Sudan, SL Sierra Leone, SZ Swaziland, TZ United Republic of Tanzania, UG Uganda, ZW Zimbabwe, and any other State which is a Contracting State of the Harare Protocol and of the PCT
- ☒ EA Eurasian Patent: AM Armenia, AZ Azerbaijan, BY Belarus, KG Kyrgyzstan, KZ Kazakhstan, MD Republic of Moldova, RU Russian Federation, TJ Tajikistan, TM Turkmenistan, and any other State which is a Contracting State of the Eurasian Patent Convention and of the PCT
- ☒ EP European Patent: AT Austria, BE Belgium, CH and LI Switzerland and Liechtenstein, CY Cyprus, DE Germany, DK Denmark, ES Spain, FI Finland, FR France, GB United Kingdom, GR Greece, IE Ireland, IT Italy, LU Luxembourg, MC Monaco, NL Netherlands, PT Portugal, SE Sweden, and any other State which is a Contracting State of the European Patent Convention and of the PCT
- ☒ OA OAPI Patent: BF Burkina Faso, BJ Benin, CF Central African Republic, CG Congo, CI Côte d'Ivoire, CM Cameroon, GA Gabon, GN Guinea, GW Guinea-Bissau, ML Mali, MR Mauritania, NE Niger, SN Senegal, TD Chad, TG Togo, and any other State which is a member State of OAPI and a Contracting State of the PCT (if other kind of protection or treatment desired, specify on dotted line)

National Patent (if other kind of protection or treatment desired, specify on dotted line):

- |                                                                                |                                                                                                              |
|--------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <input checked="" type="checkbox"/> AE United Arab Emirates                    | <input checked="" type="checkbox"/> LR Liberia                                                               |
| <input checked="" type="checkbox"/> AG Antigua and Barbuda                     | <input type="checkbox"/> LS Lesotho                                                                          |
| <input checked="" type="checkbox"/> AL Albania                                 | <input checked="" type="checkbox"/> LT Lithuania                                                             |
| <input checked="" type="checkbox"/> AM Armenia                                 | <input type="checkbox"/> LU Luxembourg                                                                       |
| <input type="checkbox"/> AT Austria                                            | <input checked="" type="checkbox"/> LV Latvia                                                                |
| <input checked="" type="checkbox"/> AU Australia                               | <input checked="" type="checkbox"/> MA Morocco                                                               |
| <input checked="" type="checkbox"/> AZ Azerbaijan                              | <input checked="" type="checkbox"/> MD Republic of Moldova                                                   |
| <input checked="" type="checkbox"/> BA Bosnia and Herzegovina                  | <input checked="" type="checkbox"/> MG Madagascar                                                            |
| <input checked="" type="checkbox"/> BB Barbados                                | <input checked="" type="checkbox"/> MK The former Yugoslav Republic of Macedonia                             |
| <input checked="" type="checkbox"/> BG Bulgaria                                |                                                                                                              |
| <input checked="" type="checkbox"/> BR Brazil                                  | <input checked="" type="checkbox"/> MN Mongolia                                                              |
| <input checked="" type="checkbox"/> BY Belarus                                 | <input type="checkbox"/> MW Malawi                                                                           |
| <input checked="" type="checkbox"/> BZ Belize                                  | <input checked="" type="checkbox"/> MX Mexico                                                                |
| <input checked="" type="checkbox"/> CA Canada                                  | <input type="checkbox"/> MZ Mozambique                                                                       |
| <input type="checkbox"/> CH and LI Switzerland and Liechtenstein               | <input checked="" type="checkbox"/> NO Norway                                                                |
| <input checked="" type="checkbox"/> CN China                                   | <input checked="" type="checkbox"/> NZ New Zealand                                                           |
| <input checked="" type="checkbox"/> CR Costa Rica                              | <input checked="" type="checkbox"/> PL Poland                                                                |
| <input checked="" type="checkbox"/> CU Cuba                                    | <input type="checkbox"/> PT Portugal                                                                         |
| <input checked="" type="checkbox"/> CZ Czech Republic                          | <input checked="" type="checkbox"/> RO Romania                                                               |
| <input type="checkbox"/> DE Germany                                            | <input checked="" type="checkbox"/> RU Russian Federation                                                    |
| <input type="checkbox"/> DK Denmark                                            | <input type="checkbox"/> SD Sudan                                                                            |
| <input checked="" type="checkbox"/> DM Dominica                                | <input type="checkbox"/> SE Sweden                                                                           |
| <input checked="" type="checkbox"/> DZ Democratic People's Republic of Algeria | <input checked="" type="checkbox"/> SG Singapore                                                             |
| <input checked="" type="checkbox"/> EE Estonia                                 | <input checked="" type="checkbox"/> SI Slovenia                                                              |
| <input type="checkbox"/> ES Spain                                              | <input checked="" type="checkbox"/> SK Slovakia                                                              |
| <input type="checkbox"/> FI Finland                                            | <input checked="" type="checkbox"/> SL Sierra Leone                                                          |
| <input type="checkbox"/> GB United Kingdom                                     | <input checked="" type="checkbox"/> TJ Tajikistan                                                            |
| <input checked="" type="checkbox"/> GD Grenada                                 | <input checked="" type="checkbox"/> TM Turkmenistan                                                          |
| <input checked="" type="checkbox"/> GE Georgia                                 | <input checked="" type="checkbox"/> TR Turkey                                                                |
| <input type="checkbox"/> GH Ghana                                              | <input checked="" type="checkbox"/> TT Trinidad and Tobago                                                   |
| <input type="checkbox"/> GM Gambia                                             | <input type="checkbox"/> TZ United Republic of Tanzania                                                      |
| <input checked="" type="checkbox"/> HR Croatia                                 | <input checked="" type="checkbox"/> UA Ukraine                                                               |
| <input checked="" type="checkbox"/> HU Hungary                                 | <input type="checkbox"/> UG Uganda                                                                           |
| <input checked="" type="checkbox"/> ID Indonesia                               | <input checked="" type="checkbox"/> US United States of America                                              |
| <input checked="" type="checkbox"/> IL Israel                                  |                                                                                                              |
| <input checked="" type="checkbox"/> IN India                                   | <input checked="" type="checkbox"/> UZ Uzbekistan                                                            |
| <input checked="" type="checkbox"/> IS Iceland                                 | <input checked="" type="checkbox"/> VN Viet Nam                                                              |
| <input checked="" type="checkbox"/> JP Japan                                   | <input checked="" type="checkbox"/> YU Yugoslavia                                                            |
| <input type="checkbox"/> KE Kenya                                              | <input checked="" type="checkbox"/> ZA South Africa                                                          |
| <input checked="" type="checkbox"/> KG Kyrgyzstan                              | <input type="checkbox"/> ZW Zimbabwe                                                                         |
| <input type="checkbox"/> KP Democratic People's Republic of Korea              |                                                                                                              |
| <input checked="" type="checkbox"/> KR Republic of Korea                       | Check-boxes reserved for designating States which have become party to the PCT after issuance of this sheet: |
| <input checked="" type="checkbox"/> KZ Kazakhstan                              | <input type="checkbox"/>                                                                                     |
| <input checked="" type="checkbox"/> LC Saint Lucia                             | <input type="checkbox"/>                                                                                     |
| <input checked="" type="checkbox"/> LK Sri Lanka                               |                                                                                                              |

Precautionary Designation Statement: In addition to the designations made above, the applicant also makes under Rule 4.9(b) all other designations which would be permitted under the PCT except any designation(s) indicated in the Supplemental Box as being excluded from the scope of this statement. The applicant declares that those additional designations are subject to confirmation and that any designation which is not confirmed before the expiration of 15 months from the priority date is to be regarded as withdrawn by the applicant at the expiration of that time limit. (Confirmation (including fees) must reach the receiving Office within the 15-month time limit.)

<b>Box No. VI PRIORITY CLAIM</b>					<input type="checkbox"/> Further priority claims are indicated in the Supplemental Box.
Filing date of earlier application (day/month/year)	Number of earlier application	Where earlier application is:			
		national application: country	regional application:* regional Office	international application: receiving Office	
item (1) 20. 09. 99	Patent Application 266278/1999	Japan			
item (2) 17. 07. 00	Patent Application 221055/2000	Japan			
item (3)					

☒ The receiving Office is requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) (only if the earlier application was filed with the Office which for the purposes of the present international application is the receiving Office) identified above as item(s): (1), (2)

\* Where the earlier application is an ARIPO application, it is mandatory to indicate in the Supplemental Box at least one country party to the Paris Convention for the Protection of Industrial Property for which that earlier application was filed (Rule 4.10(b)(ii)). See Supplemental Box.

<b>Box No. VII INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY</b>			
Choice of International Searching Authority (ISA) (if two or more International Searching Authorities are competent to carry out the international search, indicate the Authority chosen; the two-letter code may be used):		Request to use results of earlier search; reference to that search (if an earlier search has been carried out by or requested from the International Searching Authority):	
ISA/JP		Date (day/month/year)	Number Country (or regional Office)

<b>Box No. VIII CHECK LIST; LANGUAGE OF FILING</b>	
This international application contains the following number of sheets: request : 5 description (excluding sequence listing part) : 226 claims : 37 abstract : 1 drawings : 0 sequence listing part of description : 11 Total number of sheets : 280	This international application is accompanied by the item(s) marked below: 1. <input checked="" type="checkbox"/> fee calculation sheet <input checked="" type="checkbox"/> Revenue stamps for transmittal fee 2. <input checked="" type="checkbox"/> separate signed power of attorney 3. <input checked="" type="checkbox"/> copy of general power of attorney; reference number, if any: 4. <input type="checkbox"/> statement explaining lack of signature 5. <input type="checkbox"/> priority document(s) identified in Box No. VI as item(s): 6. <input type="checkbox"/> translation of international application into (language): 7. <input type="checkbox"/> separate indications concerning deposited microorganism or other biological material 8. <input checked="" type="checkbox"/> nucleotide and/or amino acid sequence listing in computer readable form 9. <input checked="" type="checkbox"/> other (specify): Statement, Information such as recording form of flexible disk
Figure of the drawings which should accompany the abstract:	Language of filing of the international application: Japanese

<b>Box No. IX SIGNATURE OF APPLICANT OR AGENT</b>	
Next to each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs (if such capacity is not obvious from reading the request).	
TAKAHASHI Shuichi (Seal)	UCHIYAMA Tsutomu (Seal)

For receiving Office use only	
1. Date of actual receipt of the purported international application:  3. Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application:  4. Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2):  5. International Searching Authority (if two or more are competent): ISA / JP	2. Drawings:  <input type="checkbox"/> received:  <input type="checkbox"/> not received:  6. <input type="checkbox"/> Transmittal of search copy delayed until search fee is paid.

For International Bureau use only
Date of receipt of the record copy by the International Bureau:

PATENT COOPERATION TREATY

6

PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

NOTIFICATION OF RECEIPT OF  
RECORD COPY

(PCT Rule 24.2(a))

To:

TAKAHASHI, Shuichi  
Osaka Plant of Takeda Chemical  
Industries, Ltd.  
17-85, Jusohonmachi 2-chome  
Yodogawa-ku  
Osaka-shi  
Osaka 532-0024  
JAPON



Date of mailing (day/month/year) 17 October 2000 (17.10.00)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference 2651WO0P	International application No. PCT/JP00/06376

The applicant is hereby notified that the International Bureau has received the record copy of the international application as detailed below.

Name(s) of the applicant(s) and State(s) for which they are applicants:

TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD. (for all designated States except US)  
KATO, Kaneyoshi et al (for US)

International filing date : 19 September 2000 (19.09.00)  
Priority date(s) claimed : 20 September 1999 (20.09.99)  
17 July 2000 (17.07.00)  
Date of receipt of the record copy  
by the International Bureau : 03 October 2000 (03.10.00)  
List of designated Offices :

AP : GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZW  
EA : AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM  
EP : AT,BE,CH,CY,DE,DK,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE  
OA : BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG  
National : AE,AG,AL,AM,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CN,CR,CU,CZ,DM,DZ,EE,GD,GE,HR,HU,  
ID,IL,IN,IS,JP,KG,KR,KZ,LC,LK,LR,LT,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MX,NO,NZ,PL,RO,RU,SG,SI,SK,  
TJ,TM,TR,TT,UA,US,UZ,VN,YU,ZA

ATTENTION

The applicant should carefully check the data appearing in this Notification. In case of any discrepancy between these data and the indications in the international application, the applicant should immediately inform the International Bureau.

In addition, the applicant's attention is drawn to the information contained in the Annex, relating to:

- ☒ time limits for entry into the national phase
- ☒ confirmation of precautionary designations
- ☒ requirements regarding priority documents

A copy of this Notification is being sent to the receiving Office and to the International Searching Authority.

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Calmbettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. (41-22) 740.14.35	Authorized officer: Susumu Kubo Telephone No. (41-22) 338.83.38
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------

**INFORMATION ON TIME LIMITS FOR ENTERING THE NATIONAL PHASE**

The applicant is reminded that the "national phase" must be entered before each of the designated Offices indicated in the Notification of Receipt of Record Copy (Form PCT/IB/301) by paying national fees and furnishing translations, as prescribed by the applicable national laws.

The time limit for performing these procedural acts is **20 MONTHS** from the priority date or, for those designated States which the applicant elects in a demand for international preliminary examination or in a later election, **30 MONTHS** from the priority date, provided that the election is made before the expiration of 19 months from the priority date. Some designated (or elected) Offices have fixed time limits which expire even later than 20 or 30 months from the priority date. In other Offices an extension of time or grace period, in some cases upon payment of an additional fee, is available.

In addition to these procedural acts, the applicant may also have to comply with other special requirements applicable in certain Offices. It is the applicant's responsibility to ensure that the necessary steps to enter the national phase are taken in a timely fashion. Most designated Offices do not issue reminders to applicants in connection with the entry into the national phase.

For detailed information about the procedural acts to be performed to enter the national phase before each designated Office, the applicable time limits and possible extensions of time or grace periods, and any other requirements, see the relevant Chapters of Volume II of the PCT Applicant's Guide. Information about the requirements for filing a demand for international preliminary examination is set out in Chapter IX of Volume I of the PCT Applicant's Guide.

GR and ES became bound by PCT Chapter II on 7 September 1996 and 6 September 1997, respectively, and may, therefore, be elected in a demand or a later election filed on or after 7 September 1996 and 6 September 1997, respectively, regardless of the filing date of the international application. (See second paragraph above.)

Note that only an applicant who is a national or resident of a PCT Contracting State which is bound by Chapter II has the right to file a demand for international preliminary examination.

**CONFIRMATION OF PRECAUTIONARY DESIGNATIONS**

This notification lists only specific designations made under Rule 4.9(a) in the request. It is important to check that these designations are correct. Errors in designations can be corrected where precautionary designations have been made under Rule 4.9(b). The applicant is hereby reminded that any precautionary designations may be confirmed according to Rule 4.9(c) before the expiration of 15 months from the priority date. If it is not confirmed, it will automatically be regarded as withdrawn by the applicant. There will be no reminder and no invitation. Confirmation of a designation consists of the filing of a notice specifying the designated State concerned (with an indication of the kind of protection or treatment desired) and the payment of the designation and confirmation fees. Confirmation must reach the receiving Office within the 15-month time limit.

**REQUIREMENTS REGARDING PRIORITY DOCUMENTS**

For applicants who have not yet complied with the requirements regarding priority documents, the following is recalled.

Where the priority of an earlier national, regional or international application is claimed, the applicant must submit a copy of the said earlier application, certified by the authority with which it was filed ("the priority document") to the receiving Office (which will transmit it to the International Bureau) or directly to the International Bureau, before the expiration of 16 months from the priority date, provided that any such priority document may still be submitted to the International Bureau before that date of international publication of the international application, in which case that document will be considered to have been received by the International Bureau on the last day of the 16-month time limit (Rule 17.1(a)).

Where the priority document is issued by the receiving Office, the applicant may, instead of submitting the priority document, request the receiving Office to prepare and transmit the priority document to the International Bureau. Such request must be made before the expiration of the 16-month time limit and may be subjected by the receiving Office to the payment of a fee (Rule 17.1(b)).

If the priority document concerned is not submitted to the International Bureau or if the request to the receiving Office to prepare and transmit the priority document has not been made (and the corresponding fee, if any, paid) within the applicable time limit indicated under the preceding paragraphs, any designated State may disregard the priority claim, provided that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

Where several priorities are claimed, the priority date to be considered for the purposes of computing the 16-month time limit is the filing date of the earliest application whose priority is claimed.

担当者	G・M	Pat・M	部長
PATENT COOPERATION TREATY			

PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

**NOTIFICATION CONCERNING  
SUBMISSION OR TRANSMITTAL  
OF PRIORITY DOCUMENT**

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

To:

TAKAHASHI, Shuichi  
Osaka Plant of Takeda Chemical  
Industries, Ltd.  
17-85, Jusohonmachi 2-chome  
Yodogawa-ku  
Osaka-shi  
Osaka 532-0024  
JAPON

受付

00.11.28

知的財産部

Date of mailing (day/month/year) 17 November 2000 (17.11.00)	<b>IMPORTANT NOTIFICATION</b>
Applicant's or agent's file reference 2651WO0P	
International application No. PCT/JP00/06376	
International publication date (day/month/year) Not yet published	
International filing date (day/month/year) 19 September 2000 (19.09.00)	Priority date (day/month/year) 20 September 1999 (20.09.99)
Applicant TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD. et al	

- The applicant is hereby notified of the date of receipt (except where the letters "NR" appear in the right-hand column) by the International Bureau of the priority document(s) relating to the earlier application(s) indicated below. Unless otherwise indicated by an asterisk appearing next to a date of receipt, or by the letters "NR", in the right-hand column, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).
- This updates and replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents.
- An asterisk(\*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b). In such a case, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.
- The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which was not received by the International Bureau or which the applicant did not request the receiving Office to prepare and transmit to the International Bureau, as provided by Rule 17.1(a) or (b), respectively. In such a case, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

<u>Priority date</u>	<u>Priority application No.</u>	<u>Country or regional Office or PCT receiving Office</u>	<u>Date of receipt of priority document</u>
20 Sept 1999 (20.09.99)	11/266278	JP	06 Nove 2000 (06.11.00)
17 July 2000 (17.07.00)	2000/221055	JP	06 Nove 2000 (06.11.00)

The International Bureau of WIPO  
34, chemin des Châmbettes  
1211 Geneva 20, Switzerland



Facsimile No. (41-22) 740.14.35

Authorized officer

Magda BOUACHA

Telephone No. (41-22) 338.83.38

# PATENT COOPERATION TREATY

担当者	G·M		Pct.M	部長
				

PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

TAKAHASHI, Shuichi  
Osaka Plant of Takeda Chemical  
Industries, Ltd.  
17-85, Jusohonmachi 2-chome  
Yodogawa-ku  
Osaka-shi  
Osaka 532-0024  
JAPON

受付  
'01. 4. 10  
知的財産部

## NOTICE INFORMING THE APPLICANT OF THE COMMUNICATION OF THE INTERNATIONAL APPLICATION TO THE DESIGNATED OFFICES

(PCT Rule 47.1(c), first sentence)

Date of mailing (day/month/year) 29 March 2001 (29.03.01)		IMPORTANT NOTICE	
Applicant's or agent's file reference 2651WOOP			
International application No. PCT/JP00/06376	International filing date (day/month/year) 19 September 2000 (19.09.00)	Priority date (day/month/year) 20 September 1999 (20.09.99)	
Applicant TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD. et al			

1. Notice is hereby given that the International Bureau has communicated, as provided in Article 20, the international application to the following designated Offices on the date indicated above as the date of mailing of this Notice:  
AU, KR, US

In accordance with Rule 47.1(c), third sentence, those Offices will accept the present Notice as conclusive evidence that the communication of the international application has duly taken place on the date of mailing indicated above and no copy of the international application is required to be furnished by the applicant to the designated Office(s).

2. The following designated Offices have waived the requirement for such a communication at this time:  
AE, AG, AL, AM, AP, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CN, CR, CU, CZ, DM, DZ, EA, EE, EP, GD, GE, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KG, KZ, LC, LK, LR, LT, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, OA, PL, RO, RU, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UZ, VN, YU, ZA  
The communication will be made to those Offices only upon their request. Furthermore, those Offices do not require the applicant to furnish a copy of the international application (Rule 49.1(a-bis)).
3. Enclosed with this Notice is a copy of the international application as published by the International Bureau on 29 March 2001 (29.03.01) under No. WO 01/21169

### REMINDER REGARDING CHAPTER II (Article 31(2)(a) and Rule 54.2)

If the applicant wishes to postpone entry into the national phase until 30 months (or later in some Offices) from the priority date, a demand for international preliminary examination must be filed with the competent International Preliminary Examining Authority before the expiration of 19 months from the priority date.

It is the applicant's sole responsibility to monitor the 19-month time limit.

Note that only an applicant who is a national or resident of a PCT Contracting State which is bound by Chapter II has the right to file a demand for international preliminary examination.

### REMINDER REGARDING ENTRY INTO THE NATIONAL PHASE (Article 22 or 39(1))

If the applicant wishes to proceed with the international application in the national phase, he must, within 20 months or 30 months, or later in some Offices, perform the acts referred to therein before each designated or elected Office.

For further important information on the time limits and acts to be performed for entering the national phase, see the Annex to Form PCT/IB/301 (Notification of Receipt of Record Copy) and Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer J. Zahra
Facsimile No. (41-22) 740.14.35	Telephone No. (41-22) 338.83.38

## PATENT COOPERATION TREATY

PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

INFORMATION CONCERNING ELECTED  
OFFICES NOTIFIED OF THEIR ELECTION

(PCT Rule 61.3)

To:

TAKAHASHI, Shuichi  
Osaka Plant of Takeda Chemical  
Industries, Ltd.  
17-85, Jusohonmachi 2-chome  
Yodogawa-ku  
Osaka-shi  
Osaka 532-0024  
JAPON

Date of mailing (day/month/year)

29 March 2001 (29.03.01)

Applicant's or agent's file reference

2651WOOP

## IMPORTANT INFORMATION

International application No.

PCT/JP00/06376

International filing date (day/month/year)

19 September 2000 (19.09.00)

Priority date (day/month/year)

20 September 1999 (20.09.99)

Applicant

TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD. et al

1. The applicant is hereby informed that the International Bureau has, according to Article 31(7), notified each of the following Offices of its election:

AP : GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW

EP : AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE

National : AU, BG, CA, CN, CZ, IL, JP, KR, MN, NO, NZ, PL, RO, RU, SK, US

2. The following Offices have waived the requirement for the notification of their election; the notification will be sent to them by the International Bureau only upon their request:

EA : AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM

OA : BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG

National : AE, AG, AL, AM, AZ, BA, BB, BR, BY, BZ, CR, CU, DM, DZ, EE, GD, GE, HR, HU, ID, IN, IS, KG, KZ, LC, LK, LR, LT, LV, MA, MD, MG, MK, MX, SG, SI, TJ, TM, TR, TT, UA, UZ, VN, YU, ZA

3. The applicant is reminded that he must enter the "national phase" before the expiration of 30 months from the priority date before each of the Offices listed above. This must be done by paying the national fee(s) and furnishing, if prescribed, a translation of the international application (Article 39(1)(a)), as well as, where applicable, by furnishing a translation of any annexes of the international preliminary examination report (Article 36(3)(b) and Rule 74.1).

Some offices have fixed time limits expiring later than the above-mentioned time limit. For detailed information about the applicable time limits and the acts to be performed upon entry into the national phase before a particular Office, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The entry into the European regional phase is postponed until 31 months from the priority date for all States designated for the purposes of obtaining a European patent.

The International Bureau of WIPO  
34, chemin des Colombettes  
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. (41-22) 740.14.35

Authorized officer:

J. Zahra

Telephone No. (41-22) 338.83.38



## PATENT COOPERATION TREATY

16

## PCT

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL  
OF COPIES OF TRANSLATION  
OF THE INTERNATIONAL PRELIMINARY  
EXAMINATION REPORT

(PCT Rule 72.2)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

TAKAHASHI, Shuichi  
Osaka Plant of Takeda Chemical  
Industries, Ltd.  
17-85, Jusohonmachi 2-chome  
Yodogawa-ku  
Osaka-shi  
Osaka 532-0024  
JAPON



Date of mailing (day/month/year) 12 December 2001 (12.12.01)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference 2651WO0P	
International application No. PCT/JP00/06376	International filing date (day/month/year) 19 September 2000 (19.09.00)
Applicant TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD. et al	

## 1. Transmittal of the translation to the applicant.

The International Bureau transmits herewith a copy of the English translation made by the International Bureau of the international preliminary examination report established by the International Preliminary Examining Authority.

## 2. Transmittal of the copy of the translation to the elected Offices.

The International Bureau notifies the applicant that copies of that translation have been transmitted to the following elected Offices requiring such translation:

EP,AU,CA,CN,CZ,NO,NZ,RO,RU,SK,US

担当者	G・M	Pat・M	部長
杉野	手書		

The following elected Offices, having waived the requirement for such a transmittal at this time, will receive copies of that translation from the International Bureau only upon their request:

AP,EA,AE,AG,AL,AM,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CR,CU,DM,DZ,EE,GD,GE,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KG,KR,KZ,LC,LK,LR,LT,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MX,PL,SG,SI,TJ,TM,TR,TT,UA,UZ,VN,YU,ZA,OA

## 3. Reminder regarding translation into (one of) the official language(s) of the elected Office(s).

The applicant is reminded that, where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary examination report.

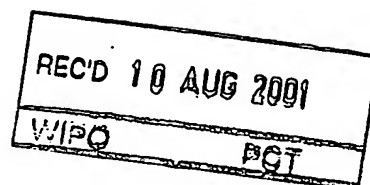
It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned (Rule 74.1). See Volume II of the PCT Applicant's Guide for further details.

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland  Facsimile No. (41-22) 740.14.35	Authorized officer  Eliott PERETTI  Telephone No. (41-22) 338.83.38
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------

PCT

国際予備審査報告

(法第12条、法施行規則第56条)  
[PCT36条及びPCT規則70]



出願人又は代理人 の書類記号 2651WOOP	今後の手続きについては、国際予備審査報告の送付通知(様式PCT/IPEA/416)を参照すること。	
国際出願番号 PCT/JPO0/06376	国際出願日 (日.月.年) 19.09.00	優先日 (日.月.年) 20.09.99
国際特許分類 (IPC) Int. Cl <sup>7</sup> A61K31/137, 31/27, 31/4035, 31/44, 31/445, 31/4453, 31/472, A61P43/00, 31/04, C07D211/14, 211/18, 211/46, 211/58, 211/70, 401/12, 405/12, 409/12, 417/12		
出願人 (氏名又は名称) 武田薬品工業株式会社		

1. 国際予備審査機関が作成したこの国際予備審査報告を法施行規則第57条 (PCT36条) の規定に従い送付する。
2. この国際予備審査報告は、この表紙を含めて全部で 6 ページからなる。  <input type="checkbox"/> この国際予備審査報告には、附属書類、つまり補正されて、この報告の基礎とされた及び/又はこの国際予備審査機関に対してした訂正を含む明細書、請求の範囲及び/又は図面も添付されている。 (PCT規則70.16及びPCT実施細則第607号参照) この附属書類は、全部で _____ ページである。
3. この国際予備審査報告は、次の内容を含む。  I <input checked="" type="checkbox"/> 国際予備審査報告の基礎 II <input type="checkbox"/> 優先権 III <input checked="" type="checkbox"/> 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての国際予備審査報告の不作成 IV <input checked="" type="checkbox"/> 発明の単一性の欠如 V <input checked="" type="checkbox"/> PCT35条(2)に規定する新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解、それを裏付けるための文献及び説明 VI <input type="checkbox"/> ある種の引用文献 VII <input type="checkbox"/> 国際出願の不備 VIII <input type="checkbox"/> 国際出願に対する意見

国際予備審査の請求書を受理した日 28.11.00	国際予備審査報告を作成した日 30.07.01	
名称及びあて先 日本国特許庁 (IPEA/JP) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 森井 隆信 電話番号 03-3581-1101 内線 3451	4C 9455

様式PCT/IPEA/409 (表紙) (1998年7月)

## I. 国際予備審査報告の基礎

1. この国際予備審査報告は下記の出願書類に基づいて作成された。(法第6条(PCT14条)の規定に基づく命令に  
 応答するために提出された差し替え用紙は、この報告書において「出願時」とし、本報告書には添付しない。  
 PCT規則70.16, 70.17)

☒ 出願時の国際出願書類

- ☐ 明細書 第 \_\_\_\_\_ ページ、 出願時に提出されたもの  
 明細書 第 \_\_\_\_\_ ページ、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの  
 明細書 第 \_\_\_\_\_ ページ、 \_\_\_\_\_ 付の書簡と共に提出されたもの
- ☐ 請求の範囲 第 \_\_\_\_\_ 項、 出願時に提出されたもの  
 請求の範囲 第 \_\_\_\_\_ 項、 PCT19条の規定に基づき補正されたもの  
 請求の範囲 第 \_\_\_\_\_ 項、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの  
 請求の範囲 第 \_\_\_\_\_ 項、 \_\_\_\_\_ 付の書簡と共に提出されたもの
- ☐ 図面 第 \_\_\_\_\_ ページ/図、 出願時に提出されたもの  
 図面 第 \_\_\_\_\_ ページ/図、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの  
 図面 第 \_\_\_\_\_ ページ/図、 \_\_\_\_\_ 付の書簡と共に提出されたもの
- ☐ 明細書の配列表の部分 第 \_\_\_\_\_ ページ、 出願時に提出されたもの  
 明細書の配列表の部分 第 \_\_\_\_\_ ページ、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの  
 明細書の配列表の部分 第 \_\_\_\_\_ ページ、 \_\_\_\_\_ 付の書簡と共に提出されたもの

2. 上記の出願書類の言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願の言語である。

上記の書類は、下記の言語である \_\_\_\_\_ 語である。

- ☐ 国際調査のために提出されたPCT規則23.1(b)にいう翻訳文の言語  
☐ PCT規則48.3(b)にいう国際公開の言語  
☐ 国際予備審査のために提出されたPCT規則55.2または55.3にいう翻訳文の言語

3. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際予備審査報告を行った。

- ☐ この国際出願に含まれる書面による配列表  
☒ この国際出願と共に提出されたフレキシブルディスクによる配列表  
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出された書面による配列表  
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出されたフレキシブルディスクによる配列表  
☐ 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった  
☒ 書面による配列表に記載した配列とフレキシブルディスクによる配列表に記載した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

4. 補正により、下記の書類が削除された。

- ☐ 明細書 第 \_\_\_\_\_ ページ  
☐ 請求の範囲 第 \_\_\_\_\_ 項  
☐ 図面 図面の第 \_\_\_\_\_ ページ/図

5. ☐ この国際予備審査報告は、補充欄に示したように、補正が出願時における開示の範囲を越えてされたものと認められるので、その補正がされなかったものとして作成した。(PCT規則70.2(c) この補正を含む差し替え用紙は上記1.における判断の際に考慮しなければならず、本報告に添付する。)

1. 次に、当該請求の範囲に記載されている発明の新規性、進歩性又は産業上の利用可能性につき、次の理由により審査しない。

- 理由：**

- ☒ この国際出願又は請求の範囲 35 は、国際予備審査をすることを要しない次の事項を内容としている（具体的に記載すること）。

請求の範囲35は、手術又は治療による人体の処置方法に該当し、PCT34条(4)(a)(i)及びPCT規則67(iv)の規定により、この国際予備審査機関が国際予備審査をすることを要しない対象に係るものである。

- ☐ 明細書、請求の範囲若しくは図面（次に示す部分）又は請求の範囲 \_\_\_\_\_ の記載が、不明確であるため、見解を示すことができない（具体的に記載すること）。

- ☐ 全部の請求の範囲又は請求の範囲 \_\_\_\_\_ が、明細書による十分な裏付けを欠くため、見解を示すことができない。

- |                                           |    |                       |
|-------------------------------------------|----|-----------------------|
| <input checked="" type="checkbox"/> 請求の範囲 | 35 | について、国際調査報告が作成されていない。 |
|-------------------------------------------|----|-----------------------|

2. ヌクレオチド又はアミノ酸の配列表が実施細則の附属書C（塩基配列又はアミノ酸配列を含む明細書等の作成のためのガイドライン）に定める基準を満たしていないので、有効な国際予備審査をすることができない。

- ☐ 書面による配列表が提出されていない又は所定の基準を満たしていない。
- ☐ フレキシブルディスクによる配列表が提出されていない又は所定の基準を満たしていない。

## IV. 発明の単一性の欠如

1. 請求の範囲の減縮又は追加手数料の納付の求めに対して、出願人は、

- ☐ 請求の範囲を減縮した。
- ☐ 追加手数料を納付した。
- ☐ 追加手数料の納付と共に異議を申立てた。
- ☐ 請求の範囲の減縮も、追加手数料の納付もしなかった。

2 ☒ 国際予備審査機関は、次の理由により発明の単一性の要件を満たしていないと判断したが、PCT規則68.1の規定に従い、請求の範囲の減縮及び追加手数料の納付を出願人に求めないこととした。

3. 国際予備審査機関は、PCT規則13.1、13.2及び13.3に規定する発明の単一性を次のように判断する。

- ☐ 満足する。
- ☒ 以下の理由により満足しない。

請求の範囲1乃至16及び36記載の発明は、その請求の範囲1における式で表される化合物を有効成分とするメラニン凝集ホルモン(MCH)拮抗剤及び該MCHに起因する疾患の予防・治療剤に係るものである。

請求の範囲17乃至22、23乃至34記載の発明は、その請求の範囲17における式(Ia)、又は、請求の範囲23における式(Ib)で表されるジフェニル化合物、該化合物の製造法及び該化合物を含有してなる用途非特定の医薬に係るものである。また、請求の範囲37記載の発明は、そこに記載される式で表されるフッ素置換ジフェニル化合物に係るものである。

上記式(Ia)、(Ib)及び請求の範囲37記載のもので表される化合物のいずれも、化合物としては、請求の範囲1における式で表される化合物に包含されるものと解される。そして、先行技術調査の結果からすると、請求の範囲1乃至16及び36の記載によれば、そこには、「新規化合物の医薬用途発明」と「公知化合物の新規医薬用途発明」という2つの発明概念が混在しているものと認められ、その結果、請求の範囲1乃至16及び36記載の発明と、請求の範囲17乃至22、及び、23乃至34、並びに、37記載の発明は、単一の一般的発明概念を形成するように連関している一群の発明には当たらないこととなる

4. したがって、この国際予備審査報告書を作成するに際して、国際出願の次の部分を、国際予備審査の対象にした。

- ☐ すべての部分
- ☒ 請求の範囲 1-34, 36, 37 に関する部分

## V. 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての法第12条(PCT35条(2))に定める見解、それを裏付ける文献及び説明

## 1. 見解

新規性 (N)	請求の範囲	1-13, 17-34, 36, 37	有
	請求の範囲	14-16	無
進歩性 (IS)	請求の範囲	1-13, 36	有
	請求の範囲	14-34, 37	無
産業上の利用可能性 (IA)	請求の範囲	1-34, 36, 37	有
	請求の範囲		無

## 2. 文献及び説明 (PCT規則70.7)

## —文献—

文献1: WO 97/24325 A1 (Takeda Chemical Industries, Ltd.)  
10.7月.1997 (10.07.97)

文献2: JP 11-71350 A (武田薬品工業株式会社) 16.3月.1999 (16.03.99)

文献3: EP 712845 A1 (Takeda Chemical Industries, Ltd.)  
22.5月.1996 (22.05.96)

文献4: JP 8-208595 A (武田薬品工業株式会社) 13.8月.1996 (13.08.96)

## —説明—

文献1には、本願の請求の範囲1に記載された式で表される化合物に包含されるものが、MIP-1 $\alpha$ /RANTES受容体拮抗作用を有し、動脈硬化症、関節リュウマチといった炎症性疾患等の予防・治療に有用である旨記載されている。

文献2には、本願の請求の範囲1に記載された式で表される化合物に包含されるものが、MIP-1 $\alpha$ /RANTES受容体拮抗作用を有し、炎症性疾患や糖尿病性疾患、中枢性疾患等の予防・治療に有用である旨記載されている。

文献3には、本願の請求の範囲1に記載された式で表される化合物に包含されるものが、GnRH受容体拮抗作用を有し、性ホルモン依存性の疾病などの予防・治療に有用である旨記載されている。

文献4には、本願の請求の範囲1に記載された式で表される化合物に包含されるものが、カルシウム拮抗作用を有し、中枢系疾患などの予防・治療に有用である旨記載されている。

## 請求の範囲14乃至16について

本願の請求の範囲14には、請求の範囲1記載の式で表される化合物を含有する、メラニン凝集ホルモン (MCH) に起因する疾患の予防・治療剤であるものが記載されている。そして、上記MCHに起因する疾患として、本願明細書第88から89頁には、過インシュリン性肥満症、性機能低下性肥満症等の肥満症の他に、情動障害、性機能障害、また、糖尿病、糖尿病合併症、動脈硬化症、膝関節炎などの生活習慣病が挙げられている。

(補充欄に続く。)

補充欄 (いずれかの欄の大きさが足りない場合に使用すること)

## 第 V 欄の続き

文献1乃至4には、本願の請求の範囲1に記載された式で表される化合物に包含されるものは記載されているものの、それらがMHC拮抗作用を有する旨については記載も示唆もない。しかし、それらは、動脈硬化症、関節リュウマチといった炎症性疾患、糖尿病性疾患、性ホルモン依存性の疾病あるいは中枢系疾患などの予防・治療に有用である旨は記載されていることから、対象とする疾病が同一である限りは、本願の請求の範囲14乃至16記載の発明は、これらの文献に開示されているものと認められる。したがって、請求の範囲14乃至16記載の発明は、文献1乃至4の記載から新規性及び進歩性を有さない。

請求の範囲17乃至34、37について

本願の請求の範囲17乃至34並びに37記載の発明は、請求の範囲1記載の式で表される化合物に包含されるもののうち特定の化合物(群)、該化合物の製造方法及び該化合物を含有する非特定用途医薬に関するものである。

文献1及び2のいずれも本願の請求の範囲1に記載された式で表される化合物に包含されるものがMIP-1 $\alpha$ /RANTES受容体拮抗作用を有することについては記載しているものの、それらがMHC拮抗作用を有する旨については記載も示唆もない。しかし、MHC拮抗作用といった新たな作用の発見を動機としなくとも、MIP-1 $\alpha$ /RANTES受容体拮抗作用に鑑み、該作用における同等の効果を期待して一部の置換基を適宜変更するといった程度のことは、当該技術分野の専門家による単なる設計事項に過ぎない。したがって、請求の範囲17乃至34並びに37記載の発明は、文献1及び2の記載から進歩性を有さない。

請求の範囲1乃至13、36について

文献1乃至4には、本願の請求の範囲1に記載された式で表される化合物に包含されるものは記載されているものの、それらがMHC拮抗作用を有する旨については記載も示唆もない。したがって、本願の請求の範囲1乃至13並びに36記載の発明は、これら文献1乃至4における記載によっては、新規性及び進歩性が否定されるものではない。

本願の請求の範囲1乃至34、36並びに37記載の発明は、産業上の利用可能性を有する。

## 国際調査報告

(法8条、法施行規則第40、41条)  
[PCT18条、PCT規則43、44]

出願人又は代理人 の書類記号 2651WOOP	今後の手続きについては、国際調査報告の送付通知様式(PCT/ISA/220)及び下記5を参照すること。	
国際出願番号 PCT/JP00/06376	国際出願日 (日.月.年) 19.09.00	優先日 (日.月.年) 20.09.99
出願人(氏名又は名称) 武田薬品工業株式会社		

国際調査機関が作成したこの国際調査報告を法施行規則第41条(PCT18条)の規定に従い出願人に送付する。  
この写しは国際事務局にも送付される。

この国際調査報告は、全部で 5 ページである。

☐ この調査報告に引用された先行技術文献の写しも添付されている。

## 1. 国際調査報告の基礎

a. 言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願がされたものに基づき国際調査を行った。

☐ この国際調査機関に提出された国際出願の翻訳文に基づき国際調査を行った。

b. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際調査を行った。

☐ この国際出願に含まれる書面による配列表

☒ この国際出願と共に提出されたフレキシブルディスクによる配列表

☐ 出願後に、この国際調査機関に提出された書面による配列表

☐ 出願後に、この国際調査機関に提出されたフレキシブルディスクによる配列表

☐ 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった。

☒ 書面による配列表に記載した配列とフレキシブルディスクによる配列表に記載した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

2. ☒ 請求の範囲の一部の調査ができない(第I欄参照)。

3. ☒ 発明の単一性が欠如している(第II欄参照)。

4. 発明の名称は ☒ 出願人が提出したものを承認する。

☐ 次に示すように国際調査機関が作成した。

5. 要約は ☒ 出願人が提出したものを承認する。

☐ 第III欄に示されているように、法施行規則第47条(PCT規則38.2(b))の規定により国際調査機関が作成した。出願人は、この国際調査報告の発送の日から1カ月以内にこの国際調査機関に意見を提出することができる。

6. 要約書とともに公表される図は、

第 \_\_\_\_\_ 図とする。 ☐ 出願人が示したとおりである。

☒ なし

☐ 出願人は図を示さなかった。

☐ 本図は発明の特徴を一層よく表している。



## 第I欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT 17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 35 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。  
つまり、  
請求の範囲 35 は、治療による人体の処置方法に該当し、PCT 17条(2)(a)(i) 及び PCT 規則 39 (iv) の規定により、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
2. ☐ 請求の範囲 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 は、従属請求の範囲であって PCT 規則 6.4(a) の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第II欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところこの国際調査機関は認めた。

(特別ページ参照。)

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☒ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。  
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

## (第Ⅱ欄の続き)

請求の範囲 1 乃至 16 及び 36 記載の発明は、その請求の範囲 1 における式で表される化合物を有効成分とするメラニン凝集ホルモン (MCH) 拮抗剤及び該 MCH に起因する疾患の予防・治療剤に係るものである。

請求の範囲 17 乃至 22、23 乃至 34 記載の発明は、その請求の範囲 17 における式 (I a)、又は、請求の範囲 23 における式 (I b) で表されるジフェニル化合物、該化合物の製造法及び該化合物を含有してなる用途非特定の医薬に係るものである。また、請求の範囲 37 記載の発明は、そこに記載される式で表されるフッ素置換ジフェニル化合物に係るものである。

上記式 (I a)、(I b) 及び請求の範囲 37 記載のもので表される化合物のいずれも、化合物としては、請求の範囲 1 における式で表される化合物に包含されるものと解される。そして、先行技術調査の結果からするに、請求の範囲 1 乃至 16 及び 36 の記載によれば、そこには、「新規化合物の医薬用途発明」と「公知化合物の新規医薬用途発明」という 2 つの発明概念が混在しているものと認められ、その結果、請求の範囲 1 乃至 16 及び 36 記載の発明と、請求の範囲 17 乃至 22、及び、23 乃至 34、並びに、37 記載の発明は、単一の一般的発明概念を形成するように連関している一群の発明には当たらないこととなる。

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> A61K31/137, 31/27, 31/4035, 31/44, 31/445, 31/4453, 31/472, A61P43/00, 31/04,  
C07D211/14, 211/18, 211/46, 211/58, 211/70, 401/12, 405/12, 409/12, 417/12

## B. - 調査を行った分野 -

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> A61K31/137, 31/27, 31/4035, 31/44, 31/445, 31/4453, 31/472, A61P43/00, 31/04,  
C07D211/14, 211/18, 211/46, 211/58, 211/70, 401/12, 405/12, 409/12, 417/12

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN), MEDLINE (STN), EMBASE (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO. 97/24325, A1 (Takeda Chemical Industries, Ltd.)	14
X, Y	10. 7月. 1997 (10. 07. 97)	17-22, 23-34,
	& JP, 10-81665, A	37
A	& Database CAPLUS on STN, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY (ACS), (Columbus, OH, USA), DN. 127:161698 especially compounds of RN:193541-68-3	1-13, 15, 16, 36

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

17. 11. 00

国際調査報告の発送日

28.11.00

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

森井 隆信



4C

9455

電話番号 03-3581-1101 内線 3451

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	JP, 11-71350, A (武田薬品工業株式会社) 16. 3月. 1999 (16. 03. 99)	14
Y	(ファミリーなし)	17-22, 23-34,
A	& Database CAPLUS on STN, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY (ACS), (Columbus, OH, USA), DN. 130:237480	37 1-13, 15, 16, 36
Y	EP, 712845, A1 (Takeda Chemical Industries, Ltd.) 22. 5月. 1996 (22. 05. 96)	17-22, 23-34, 37
A	& US, 5633248, A & JP, 8-253447, A & Database CAPLUS on STN, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY (ACS), (Columbus, OH, USA), DN. 125:114489	1-16, 36
Y	JP, 8-208595, A (武田薬品工業株式会社) 13. 8月. 1996 (13. 08. 96) (ファミリーなし)	17-22, 23-34, 37
A	& Database CAPLUS on STN, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY (ACS), (Columbus, OH, USA), DN. 125:300606	1-16, 36
A	EP, 871463, A1 (JOSLIN DIABETES CENTER, INC.) 21. 10月. 1998 (21. 10. 98) & US, 5849708, A & JP, 11-507517, A	1-16, 36

# PATENT COOPERATION TREATY

## PCT

### INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Translation

Applicant's or agent's file reference <b>2651 WO0P</b>	<b>FOR FURTHER ACTION</b> See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. <b>PCT/JP00/06376</b>	International filing date (day/month/year) <b>19 September 2000 (19.09.00)</b>	Priority date (day/month/year) <b>20 September 1999 (20.09.99)</b>
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC <b>A61K 31/137, 31/27, 31/4035, 31/44, 31/445, 31/4453, 31/472, A61P 43/00, 31/04, C07D 211/14, 211/18, 211/46, 211/58, 211/70, 401/12, 405/12, 409/12, 417/12</b>		
Applicant <b>TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.</b>		

<p>1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.</p> <p>2. This REPORT consists of a total of <u>9</u> sheets, including this cover sheet.</p> <p><input type="checkbox"/> This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).</p> <p>These annexes consist of a total of _____ sheets.</p>
<p>3. This report contains indications relating to the following items:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>I <input checked="" type="checkbox"/> Basis of the report</li> <li>II <input type="checkbox"/> Priority</li> <li>III <input checked="" type="checkbox"/> Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability</li> <li>IV <input checked="" type="checkbox"/> Lack of unity of invention</li> <li>V <input checked="" type="checkbox"/> Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement</li> <li>VI <input type="checkbox"/> Certain documents cited</li> <li>VII <input type="checkbox"/> Certain defects in the international application</li> <li>VIII <input type="checkbox"/> Certain observations on the international application</li> </ul>

Date of submission of the demand <b>28 November 2000 (28.11.00)</b>	Date of completion of this report <b>30 July 2001 (30.07.2001)</b>
Name and mailing address of the IPEA/JP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

## INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP00/06376

## I. Basis of the report

## 1. With regard to the elements of the international application:\*

- ☒ the international application as originally filed
- ☐ the description:  
pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☐ the claims:  
pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, as amended (together with any statement under Article 19  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☐ the drawings:  
pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☐ the sequence listing part of the description:  
pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_

## 2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language \_\_\_\_\_ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

## 3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☒ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☒ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages \_\_\_\_\_
- ☐ the claims, Nos. \_\_\_\_\_
- ☐ the drawings, sheets/fig \_\_\_\_\_

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).\*\*

\* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

\*\* Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.

# INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP00/06376

## III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

- ☐ the entire international application.
- ☒ claims Nos. 35

because:

- ☒ the said international application, or the said claims Nos. 35  
relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):

See supplemental sheet for continuation of Box III. 1.

- ☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. \_\_\_\_\_  
are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

- ☐ the claims, or said claims Nos. \_\_\_\_\_ are so inadequately supported  
by the description that no meaningful opinion could be formed.

- ☒ no international search report has been established for said claims Nos. 35

2. A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:

- ☐ the written form has not been furnished or does not comply with the standard.
- ☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the standard.

# INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP 00/06376

## Supplemental Box

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: III. 1.

Claim 35 pertains to methods for treatment of the human body by surgery or therapy, and thus relates to subject matter which does not require international preliminary examination by this International Preliminary Examining Authority, under the provisions of PCT Article 34(4)(a)(i) and PCT Rule 67(iv).



INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP00/06376

IV. Lack of unity of invention

1. In response to the invitation to restrict or pay additional fees the applicant has:

- ☐ restricted the claims.
- ☐ paid additional fees.
- ☐ paid additional fees under protest.
- ☐ neither restricted nor paid additional fees.

2. ☒ This Authority found that the requirement of unity of invention is not complied with and chose, according to Rule 68.1, not to invite the applicant to restrict or pay additional fees.

3. This Authority considers that the requirement of unity of invention in accordance with Rules 13.1, 13.2 and 13.3 is

- ☐ complied with.
- ☒ not complied with for the following reasons:

See supplemental sheet for continuation of Box IV. 3.

4. Consequently, the following parts of the international application were the subject of international preliminary examination in establishing this report:

- ☐ all parts.
- ☒ the parts relating to claims Nos. 1-34,36,37

**Supplemental Box**

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: IV. 3.

The inventions described in Claims 1 to 16 and 36 relate to melanin concentrating hormone (MCH) antagonists and agents for preventing and treating conditions due to said MCH, in which the active ingredient is a compound represented by the formula given in Claim 1.

The inventions described in Claims 17 to 22 and 23 to 34 relate to diphenyl compounds represented by Formula (Ia) in Claim 17 or Formula (Ib) in Claim 23, a process for producing said compounds and pharmaceuticals of unspecified use containing said compounds. In addition, the invention described in Claim 37 relates to fluorine-substituted diphenyl compounds represented by the formula therein.

It is evident that all of the aforementioned compounds represented by Formula (Ia) or (Ib) or the formula in Claim 37 are, as compounds, included within the compounds represented by the formula in Claim 1. However, the results of investigation of the prior art indicate that the descriptions in Claims 1-16 and 36 confound the two inventive concepts of "invention of a pharmaceutical application for novel compounds" and "invention of a novel pharmaceutical application for known compounds". As a result, the inventions described in Claims 1 to 16 and 36 and the inventions described in Claims 17 to 22 and 23 to 34 and 37 are not a group of inventions so linked as to form a single general inventive concept.

## INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP 00/06376

**V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement****1. Statement**

Novelty (N)	Claims	1-13, 17-34, 36, 37	YES
	Claims	14-16	NO
Inventive step (IS)	Claims	1-13, 36	YES
	Claims	14-34, 37	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-34, 36, 37	YES
	Claims		NO

**2. Citations and explanations**

## Citations

Document 1: WO, 97/24325, A1 (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 10 July 1997 (10.07.97)

Document 2: JP, 11-71350, A (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 16 March 1999 (16.03.99)

Document 3: EP, 712845, A1 (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 22 May 1996 (22.05.96)

Document 4: JP, 8-208595, A (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 13 August 1996 (13.08.96)

## Explanation

Document 1 discloses compounds included among compounds represented by the formula given in Claim 1 which act as MIP-1 $\alpha$ /RANTES receptor antagonists and are useful for preventing and treating conditions such as inflammatory conditions including articular rheumatism and arteriosclerosis.

Document 2 discloses compounds included among compounds represented by the formula given in Claim 1 which act as MIP-1 $\alpha$ /RANTES receptor antagonists and are useful for preventing and treating inflammatory conditions, diabetic conditions and central nervous conditions.

Document 3 discloses compounds included among compounds represented by the formula given in Claim 1 which act as GnRH receptor antagonists and are useful for preventing and treating conditions dependent on sex hormones, among others.

Document 4 discloses compounds included among compounds represented by the formula given in Claim 1 which act as calcium antagonists and are useful for preventing and treating conditions such as central nervous conditions.

#### Claims 14 to 16

Claim in the present application describes agents which contain a compound represented by the formula given in Claim 1, for preventing and treating conditions caused by melanin concentrating hormone (MCH). The description, pages 88 to 89, cites as conditions caused by MCH, not only obesity such as hyperinsulin obesity and hypogonadal obesity, but also emotional disorders, disorders of sexual function and lifestyle diseases such as diabetes, complications of diabetes, arteriosclerosis and gonarthrititis.

Documents 1 to 4 disclose compounds included in the compounds represented by the formula given in Claim 1, but do not disclose or suggest an MCH antagonist action. However, they do disclose usefulness for preventing and treating inflammatory conditions such as articular arthritis and arteriosclerosis, diabetic conditions and conditions dependent on sex hormones. Thus, in as much as the target conditions are the same, the inventions described in Claims 14 to 16 are disclosed in the aforementioned documents. Therefore, the inventions described in Claims 14 to 16 are not novel and do not involve an inventive step, because they are disclosed in Documents 1 to 4.

Claims 17 to 34 and 37

The inventions described in Claims 17 to 34 and 37 relate to specified compounds (groups) included in compounds represented by the formula in Claim 1, a process for producing said compounds and pharmaceuticals of unspecified use containing said compounds.

All of the compounds in Documents 1 and 2 which are included in the formula given in Claim 1 of the present application are disclosed to act as MIP-1 $\alpha$ /RANTES receptor antagonists, but there is no indication or suggestion that they act as MCH antagonists. However, similar effects can be expected from action as a MIP-1 $\alpha$ /RANTES antagonist, without consideration of the discovery of a new action as an MCH antagonist, and appropriate variation in some of the substituent groups is mere design consideration for a person skilled in the art. Therefore, the inventions described in Claims 17 to 34 and 37 do not involve an inventive step in the light of Documents 1 and 2.

Claims 1 to 13 and 36

Documents 1 to 4 disclose compounds included in the compounds represented by the formula in Claim 1 of the present application, but they do not disclose or suggest action as an MCH antagonist. Therefore, the disclosures in Documents 1 to 4 do not take away the novelty and inventive step of the inventions described in Claims 1 to 13 and 36 in the present application.

The inventions described in Claims 1 to 34, 36 and 37 of the present application are industrially applicable.

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2001年3月29日 (29.03.2001)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 01/21169 A1

(51) 国際特許分類: A61K 31/137, 31/27, 31/4035, 31/44, 31/445, 31/4453, 31/472, A61P 43/00, 31/04, C07D 211/14, 211/18, 211/46, 211/58, 211/70, 401/12, 405/12, 409/12, 417/12

(21) 国際出願番号: PCT/JP00/06376

(22) 国際出願日: 2000年9月19日 (19.09.2000)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:  
特願平11/266278 1999年9月20日 (20.09.1999) JP  
特願2000/221055 2000年7月17日 (17.07.2000) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 武田薬品工業株式会社 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.) [JP/JP]; 〒541-0045 大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号 Osaka (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 加藤金芳 (KATO, Kaneyoshi) [JP/JP]; 〒666-0152 兵庫県川西市丸山台2丁目2番地40 Hyogo (JP). 森 正明 (MORI, Masaaki) [JP/JP]; 〒305-0821 茨城県つくば市春日1丁目7番地9 武田春日ハイツ702号 Ibaraki (JP). 鈴木伸宏 (SUZUKI, Nobuhiro) [JP/JP]; 〒305-0861 茨城県つくば市大字谷田部1077番地50 Ibaraki (JP). 下村行生 (SHIMOMURA, Yukio) [JP/JP]; 〒305-0035 茨城県つくば市松代3丁目

12番地1 武田薬品松代レジデンス410号 Ibaraki (JP). 竹河志郎 (TAKEKAWA, Shiro) [JP/JP]; 〒305-0045 茨城県つくば市梅園2丁目5番地3 梅園スクエアB棟305号 Ibaraki (JP). 長 展生 (CHOH, Nobuo) [JP/JP]; 〒305-0035 茨城県つくば市松代3丁目7番地26 Ibaraki (JP).

(74) 代理人: 弁理士 高橋秀一, 外 (TAKAHASHI, Shuichi et al.); 〒532-0024 大阪府大阪市淀川区十三本町2丁目17番85号 武田薬品工業株式会社 大阪工場内 Osaka (JP).

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CN, CR, CU, CZ, DM, DZ, EE, GD, GE, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LT, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, US, UZ, VN, YU, ZA.

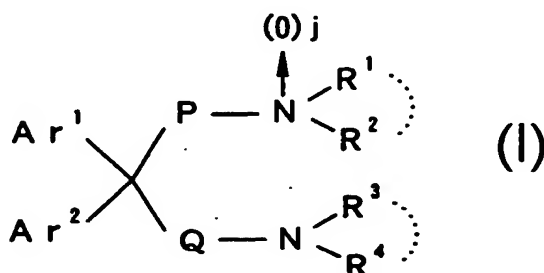
(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:  
— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: MCH ANTAGONISTS

(54) 発明の名称: MCH拮抗剤



(57) Abstract: Compounds of general formula (I), salts of the same, or prodrugs thereof are useful as antagonists against melanin concentrating hormone (MCH) wherein Ar<sup>1</sup> and Ar<sup>2</sup> are each an optionally substituted aromatic group; P and Q are each a divalent aliphatic hydrocarbon group which may contain ethereal oxygen or sulfur in the carbon chain and may be substituted; R<sup>1</sup> and R<sup>3</sup> are each (i) hydrogen, (ii) acyl, or (iii) optionally substituted hydrocarbyl; R<sup>2</sup> and R<sup>4</sup> are each (i) hydrogen, (ii) optionally substituted alkyl, or (iii) optionally substituted alkylcarbonyl; alternatively R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> or R<sup>3</sup> and R<sup>4</sup> together with the nitrogen atom adjacent thereto may form a monocyclic or fused nitrogenous heterocyclic group; and j is 0 or 1.

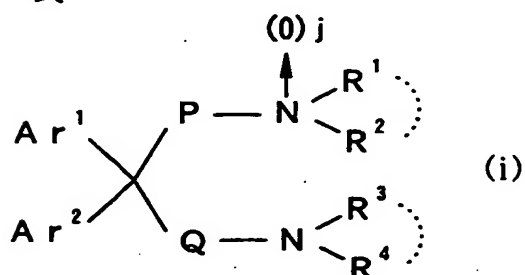
[続葉有]

WO 01/21169 A1



(57) 要約:

式



〔式中、 $\text{Ar}^1$  及び  $\text{Ar}^2$  は置換基を有していてもよい芳香族基を、P 及び Q は炭素鎖中にエーテル状酸素または硫黄を含んでいてもよく置換基を有していてもよい2価の脂肪族炭化水素基を、 $\text{R}^1$  および  $\text{R}^3$  はそれぞれ(i)水素原子、(ii)アシル基または(iii)置換基を有していてもよい炭化水素基を、 $\text{R}^2$  および  $\text{R}^4$  はそれぞれ(i)水素原子、(ii)置換基を有していてもよいアルキル基または(iii)置換基を有していてもよいアルキルカルボニルを示し、 $\text{R}^1$  と  $\text{R}^2$  あるいは  $\text{R}^3$  と  $\text{R}^4$  は隣接する窒素原子と共に置換基を有していてもよい単環性もしくは縮合含窒素複素環基を形成していてもよく、j は0又は1を示す〕で表される化合物またはその塩あるいはそのプロドラッグは、メラニン凝集ホルモン拮抗剤として有用である。

## 明 細 書

## MCH拮抗剤

## 5 技術分野

本発明は、芳香族アミン誘導体を含有してなるメラニン凝集ホルモン拮抗剤、さらには肥満症や摂食亢進症の予防・治療剤、情動障害や性機能障害の改善剤に関する。

## 10 背景技術

摂食行動はヒトを含め、多くの生物にとって、欠くことの出来ない行為である。そのため、摂食行動に異常をきたすと正常な生命活動に狂いが生じ、疾患につながる場合が多い。近年、食事環境の変化に伴い、肥満が社会的な問題になりつつある。肥満はさらに糖尿病、高血圧、動脈硬化症などの生活習慣病の

15 重大なリスクファクターであるだけでなく、体重増加が膝などの関節に過度の負担を与えることにより、関節炎や疼痛をもたらすことも広く知られている。また、ダイエットブームなどにより、減量を望む潜在人口も多い。一方、遺伝的あるいはストレスなどの神経症などが原因で起きる過食症などの摂食障害も多数報告されている。

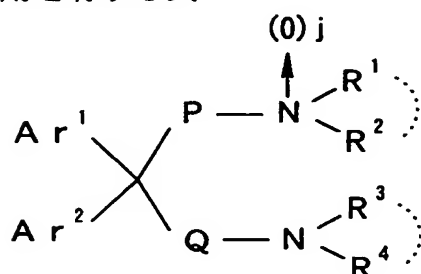
20 そのため、肥満の予防・治療剤あるいは摂食抑制剤の開発研究が古くから活発に進められており、中枢性食欲抑制薬としてはマジンドール(mazindol)が市販されている。

一方、レプチンに代表される食欲調節因子が最近数多く見いだされつつあり、これらの食欲調節因子の働きを制御する新たな抗肥満薬あるいは食欲抑制薬  
25 の開発が進められている。なかでもメラニン凝集ホルモン(MCH)は、視床下部由来のホルモンで、食欲亢進作用を有することが知られている。さらに、MCHノックアウトマウスは日常行動が正常であるにもかかわらず、正常マウスと比べて、摂食量が有意に減少し、かつ体重も軽いことが報告されている[ネイチャー(Nature)、396巻、670頁、1998年]。これらのことから、MCH拮抗



薬ができれば優れた食欲抑制薬あるいは抗肥満薬になると期待されているが、  
未だMCH拮抗作用を有する化合物、特に非ペプチド型化合物は知られていない。

特開平8-253447号公報には、性腺刺激ホルモン放出ホルモン拮抗作用を有する式



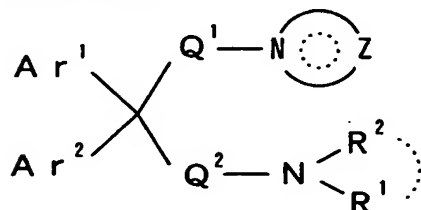
〔式中、式中、 $\text{Ar}^1$  および  $\text{Ar}^2$  はそれぞれ置換基を有していてもよい芳香族基、

P および Q はそれぞれ炭素鎖中にエーテル状酸素または硫黄を含んでいてもよい炭素数2個以上の2価の脂肪族炭化水素基、

$\text{R}^1$  および  $\text{R}^3$  はそれぞれ i)  $-\text{CO}-\text{R}$  または  $-\text{CONH}-\text{R}$  ( $\text{R}$  は置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を示す) で表されるアシル基または ii) 置換基を有していてもよい炭化水素基、

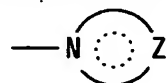
$\text{R}^2$  および  $\text{R}^4$  はそれぞれ水素原子または置換基を有していてもよいアルキル基、 $\text{R}^1$  と  $\text{R}^2$  あるいは  $\text{R}^3$  と  $\text{R}^4$  は隣接する窒素原子と共に置換基を有していてもよい含窒素複素環基を形成していてもよく、j は0または1を示す。〕  
で表わされる化合物またはその塩が開示されている。

特開平10-81665号公報には、MIP-1 $\alpha$ /RANTES拮抗作用を有する式



〔式中、 $\text{Ar}^1$  および  $\text{Ar}^2$  はそれぞれ置換基を有していてもよい芳香族基を、 $\text{Q}^1$  および  $\text{Q}^2$  はそれぞれ炭素鎖中にエーテル状酸素または硫黄を含んでいてもよく置換基を有していてもよい2価の $\text{C}_{1-6}$ 脂肪族炭化水素基を、 $\text{R}^1$  は水素

原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基または置換基を有していてもよい低級アルキルカルボニル基を、 $R^2$ は置換基を有していてもよい炭化水素基またはアシル基を、あるいは $R^1$ および $R^2$ は隣接する窒素原子とともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成していてもよく、式



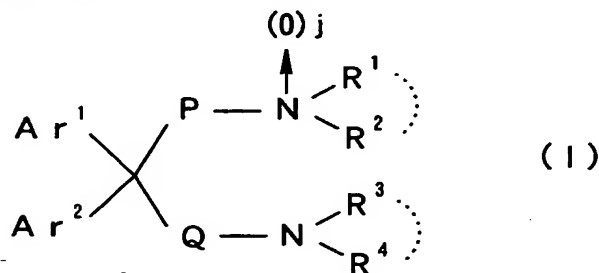
5

で表わされる基は置換基を有していてもよい単環性または縮合含窒素複素環を示す。〕で表わされる化合物またはその塩が開示されている。

しかしながら、医薬品として十分満足できる優れたMCH拮抗作用を有する化合物は未だ見出されていない。そこで、優れたMCH拮抗作用を有する臨床  
10 上有用かつ安全な化合物の開発が待たれている。

#### 発明の開示

本発明者らは、MCH拮抗作用を示す化合物を求めて、鋭意種々検討した結果、式



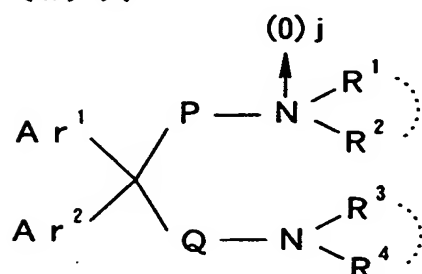
15

〔式中、 $\text{Ar}^1$ および $\text{Ar}^2$ はそれぞれ置換基を有していてもよい芳香族基を、 $\text{P}$ および $\text{Q}$ はそれぞれ炭素鎖中にエーテル状酸素または硫黄を含んでいてもよく置換基を有していてもよい2価の脂肪族炭化水素基を、 $R^1$ および $R^3$ はそれぞれ(i)水素原子、(ii)アシル基または(iii)置換基を有していてもよい炭化水素基を、 $R^2$ および $R^4$ はそれぞれ(i)水素原子、(ii)置換基を有していてもよいアルキル基または(iii)置換基を有していてもよいアルキルカルボニルを示し、 $R^1$ と $R^2$ あるいは $R^3$ と $R^4$ は隣接する窒素原子と共に置換基を有していてもよい単環性もしくは縮合含窒素複素環基を形成していてもよく、 $j$ は0または1を示す。〕で表される化合物またはその塩が、環状の置換基の有無  
20 あるいは種類に影響される事なく、予想外にも優れたMCH拮抗作用を有し、  
25

しかも低毒性で、肥満症や摂食亢進症の予防・治療剤、情動障害や性機能障害の改善剤などとして臨床上有用であることを見出した。本発明者らは、この知見に基づいて、さらに検討を重ねた結果、本発明を完成するに至った。

すなわち、本発明は、

5   〔1〕式



〔式中、 $Ar^1$  および  $Ar^2$  はそれぞれ置換基を有していてもよい芳香族基を、 $P$  および  $Q$  はそれぞれ炭素鎖中にエーテル状酸素または硫黄を含んでいてもよく置換基を有していてもよい2価の脂肪族炭化水素基を、

10    $R^1$  および  $R^3$  はそれぞれ(i)水素原子、(ii)アシル基または(iii)置換基を有していてもよい炭化水素基を、

$R^2$  および  $R^4$  はそれぞれ(i)水素原子、(ii)置換基を有していてもよいアルキル基または(iii)置換基を有していてもよいアルキルカルボニル基を示し、 $R^1$  と  $R^2$  あるいは  $R^3$  と  $R^4$  は隣接する窒素原子と共に置換基を有していてもよ

15   い単環性もしくは縮合含窒素複素環基を形成していてもよく、 $j$  は0または1を示す。〕で表される化合物またはその塩あるいはそのプロドラッグを含有してなるメラニン凝集ホルモン拮抗剤、

〔2〕 $Ar^1$  および  $Ar^2$  がそれぞれ

(a)ハロゲン原子、

20   (b)  $C_{1-3}$ アルキレンジオキシ基、

(c)ニトロ基、

(d)シアノ基、

(e)ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、

(f)ハロゲン化されていてもよい $C_{3-6}$ シクロアルキル基、

25   (g)ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基、

- (h) ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキルチオ基、
- (i) ヒドロキシ基、
- (j) アミノ基、
- (k) モノ- $C_{1-6}$  アルキルアミノ基、
- 5 (l) ジ- $C_{1-6}$  アルキルアミノ基、
- (m) ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル-カルボニルアミノ基、
- (n) ホルミル基、
- (o) ハロゲン原子または  $C_{1-6}$  アルコキシ-カルボニル基で置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル-カルボニル基、
- 10 (p)  $C_{1-6}$  アルキル-カルボニルオキシ基、
- (q) カルボキシ基、
- (r)  $C_{1-6}$  アルコキシ-カルボニル基、
- (s) カルバモイル基、
- (t)  $C_{1-6}$  アルコキシ-カルボニル基で置換されていてもよいモノ- $C_{1-6}$  アルキル-カルバモイル基、
- 15 (u)  $C_{1-6}$  アルコキシ-カルボニル基で置換されていてもよいジ- $C_{1-6}$  アルキル-カルバモイル基、
- (v) スルホ基、
- (w)  $C_{1-6}$  アルキルスルホニル基、
- 20 (x)  $C_{1-6}$  アルキルスルフィニル基、
- (y) 上記(a)ないし(x)から選ばれる1ないし4個の置換基を有していてもよい  $C_{6-10}$  アリール基、
- (z) 上記(a)ないし(x)から選ばれる1ないし4個の置換基を有していてもよい  $C_{6-10}$  アリールオキシ基、
- 25 (aa) ハロゲン化されていてもよい  $C_{6-10}$  アリール-カルボニル基、
- (ab) ハロゲン化されていてもよい5ないし6員の複素環-カルボニル基、
- (ac)  $C_{1-6}$  アルコキシ-カルボニルアミノ基、
- (ad)  $C_{6-10}$  アリール-カルボニルアミノ基、および
- (ae)  $C_{7-16}$  アラルキルオキシ-カルボニル基から成る群 (A a 群) から選ばれ

る置換基を1ないし5個有していてもよい (i)  $C_{6-14}$  アリール基または (ii) 炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から成る群から選ばれる1ないし4個のヘテロ原子を含む5ないし14員の単環性または縮合芳香族複素環基を、

- 5 P および Q がそれぞれ炭素鎖中にエーテル状酸素または硫黄を含んでいてもよくオキソ基またはチオキソ基で置換されていてもよい2価の  $C_{1-6}$  脂肪族炭化水素基を；

$R^1$  および  $R^3$  がそれぞれ (i) 水素原子、(ii)  $-CO-R^a$ 、 $-CONR^a R^b$ 、 $-SO-R^a$ 、 $-SO_2-R^a$ 、 $-CONR^a R^b$ 、 $-COO-R^a$ 、 $-(C=S)O-R^a$ 、 $-(C=S)NR^a R^b$ 、 $-SONR^a R^b$ 、 $-SO_2NR^a R^b$ 、 $-SO-O-R^a$  または  $-SO_2-O-R^a$  で表わされるアシル基 [ 10 式中、 $R^a$  は (A) 水素原子； (B) カルボキシル基；

(C) (a) ハロゲン原子、

(b)  $C_{1-3}$  アルキレンジオキシ基、

15 (c) ニトロ基、

(d) シアノ基、

(e) ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基、

(f) ハロゲン化されていてもよい  $C_{3-6}$  シクロアルキル基、

(g) ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルコキシ基、

20 (h) ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキルチオ基、

(i) ヒドロキシ基、

(j) アミノ基、

(k) モノ- $C_{1-6}$  アルキルアミノ基、

(l) ジ- $C_{1-6}$  アルキルアミノ基、

25 (m)  $C_{1-6}$  アルキル-カルボニルアミノ基、

(n) ホルミル基、

(o)  $C_{1-6}$  アルキル-カルボニル基、

(p)  $C_{1-6}$  アルキル-カルボニルオキシ基、

(q) カルボキシル基、

- (r)  $C_{1-6}$  アルコキシカルボニル基、  
(s) カルバモイル基、  
(t) モノ- $C_{1-6}$  アルキルカルバモイル基、  
(u) ジ- $C_{1-6}$  アルキルカルバモイル基、  
5 (v) スルホ基、  
(w)  $C_{1-6}$  アルキルスルホニル基、  
(x)  $C_{1-6}$  アルキルスルフィニル基、  
(y) 前記(a)ないし(x)から選ばれる1ないし4個の置換基を有していてもよい  
 $C_{6-10}$  アリール基、  
10 (z) 前記(a)ないし(x)から選ばれる1ないし4個の置換基を有していてもよい  
 $C_{6-10}$  アリールオキシ基、  
(zz) 前記(a)ないし(x)から選ばれる1ないし4個の置換基を有していてもよい  
5 ないし7員の複素環基、  
(aa) ジ- $C_{1-6}$  アルキルカルボニルアミノ基、  
15 (ab) スルファモイル基、  
(ac)  $C_{1-6}$  アルコキシカルボニルアミノ基、  
(ad)  $C_{7-16}$  アラルキルオキシカルボニルアミノ基、  
(ae)  $C_{7-16}$  アラルキルオキシ基、  
(af)  $C_{6-10}$  アリールカルボニル基、  
20 (ag)  $C_{1-6}$  アルキルカルボニルオキシ基、  
(ah)  $C_{6-10}$  アリールカルボニルアミノ基、  
(ai)  $C_{6-10}$  アリールカルバモイル基、  
(aj)  $C_{7-16}$  アラルキルアミノカルボニル基、  
(ak)  $C_{7-16}$  アラルキルカルボニルアミノ基および  
25 (al)  $C_{7-16}$  アラルキルオキシカルボニルオキシ基から成る群 (B a群) から  
選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい① $C_{1-6}$  アルキル基、② $C_{2-6}$   
アルケニル基、③ $C_{2-6}$  アルキニル基、④ $C_{3-6}$  シクロアルキル基、⑤ $C_{6-14}$   
アリール基または⑥ $C_{7-16}$  アラルキル基；  
(D) (a) A a群から選ばれる置換基、

(b) B a 群から選ばれる置換基を 1 ないし 5 個有していてもよい①C<sub>1-6</sub>アルキル基、②C<sub>2-6</sub>アルケニル基、③C<sub>2-6</sub>アルキニル基、④C<sub>3-6</sub>シクロアルキル基、⑤C<sub>6-14</sub>アリール基または⑥C<sub>7-16</sub>アラルキル基、

(c) オキシ基および

- 5 (d) チオキシ基からなる群から選ばれる置換基を 1 ないし 5 個有していてもよい、炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から成る群から選ばれる 1 ないし 4 個のヘテロ原子を含む 5 ないし 10 員の複素環基；または

(E) C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル基を；

R<sup>b</sup>は水素原子またはC<sub>1-6</sub>アルキル基を示す] または

- 10 (iii) B a 群から選ばれる置換基を 1 ないし 5 個有していてもよい①C<sub>1-6</sub>アルキル基、②C<sub>2-6</sub>アルケニル基、③C<sub>2-6</sub>アルキニル基、④C<sub>3-6</sub>シクロアルキル基、⑤C<sub>6-14</sub>アリール基または⑥C<sub>7-16</sub>アラルキル基を；

R<sup>2</sup> および R<sup>4</sup> がそれぞれ (i) 水素原子、(ii) B a 群から成る群から選ばれる置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基または (iii) B a 群から成る群から

- 15 ら選ばれる置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキルカルボニル基を示し；

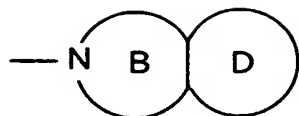
R<sup>1</sup> と R<sup>2</sup> または R<sup>3</sup> と R<sup>4</sup> が隣接する窒素原子と共に

(i) 式



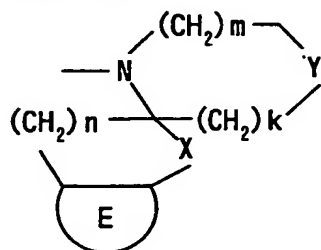
- (式中、A 環はヒドロキシまたはオキシで置換されていてもよい 4 ないし 8 員環を、V は式 >O、>C=O、>C(W)—W<sup>a</sup> または >N—W で表わされる基 (W は (a) 水素原子、(b) B a 群から選ばれる置換基を 1 ないし 5 個有していてもよい①C<sub>1-6</sub>アルキル基、②C<sub>2-6</sub>アルケニル基、③C<sub>2-6</sub>アルキニル基、④C<sub>3-6</sub>シクロアルキル基、⑤C<sub>6-14</sub>アリール基または⑥C<sub>7-16</sub>アラルキル基または (c) A a 群から選ばれる置換基を 1 ないし 5 個有していてもよい、炭素原子以外に窒素、酸素および硫黄から選ばれた 1 ないし 4 個のヘテロ原子を含む 5 ないし 10 員複素環基を、W<sup>a</sup> は水素原子、ヒドロキシ基またはC<sub>1-6</sub>アルキル基を示す)、
- 20
- 25

(ii) 式



- (式中、B環は1または2個のオキソ基または1ないし5個の $C_{1-6}$ アルキル基で置換されていてもよい単環性または2環性の4ないし12員環を、D環はA a群から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい4ないし12員芳香環を示す) または

(iii) 式



(式中、E環はA a群から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい4ないし12員芳香環を；

- 10 Xは $-CH_2-$ 、 $-CO-$ または $-CH(OH)-$ を；  
Yは $-CH_2-$ 、 $-O-$ または $-NW^b-$  ( $W^b$ は(a)水素原子または(b)B a群から選ばれる置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基を；  
kおよびmはそれぞれ0ないし4の整数を、かつ $k+m$ は1ないし4の整数を；
- 15 nは1ないし3の整数を示す) で表される基を示す第〔1〕項記載の剤、  
〔3〕 $Ar^1$  および $Ar^2$  がそれぞれ  
(a)ハロゲン原子、  
(b) $C_{1-3}$ アルキレンジオキシ基、  
(c)ニトロ基、  
20 (d)シアノ基、  
(e)ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、  
(f)ハロゲン化されていてもよい $C_{3-6}$ シクロアルキル基、  
(g)ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基、  
(h)ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキルチオ基、  
25 (i)ヒドロキシ基、



- (j) アミノ基、
- (k) モノ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ基、
- (l) ジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ基、
- (m)  $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルアミノ基、
- 5 (n) ホルミル基、
- (o)  $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル基、
- (p)  $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルオキシ基、
- (q) カルボキシル基、
- (r)  $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル基、
- 10 (s) カルバモイル基、
- (t) モノ- $C_{1-6}$ アルキルカルバモイル基、
- (u) ジ- $C_{1-6}$ アルキルカルバモイル基、
- (v) スルホ基、
- (w)  $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基、
- 15 (x)  $C_{1-6}$ アルキルスルフィニル基、
- (y) 上記(a)ないし(x)から選ばれる1ないし4個の置換基を有していてもよい  
 $C_{6-10}$ アリール基および
- (z) 上記(a)ないし(x)から選ばれる1ないし4個の置換基を有していてもよい  
 $C_{6-10}$ アリールオキシ基から成る群(A群)から選ばれる置換基を1ないし5
- 20 個有していてもよい (i)  $C_{6-14}$ アリール基または (ii) 炭素原子以外に窒素  
原子、硫黄原子および酸素原子から成る群から選ばれる1ないし4個のヘテロ  
原子を含む5ないし14員の単環性または縮合芳香族複素環基を、

PおよびQがそれぞれ炭素鎖中にエーテル状酸素または硫黄を含んでいてもよくオキシ基またはチオキシ基で置換されていてもよい $C_{1-6}$ 脂肪族炭化水素基を、

$R^1$  および  $R^3$  がそれぞれ (i) 水素原子、(ii)  $-CO-R^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-SO-R^a$ 、 $-SO_2-R^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-COO-R^a$ 、 $-(C=S)O-R^a$  または  $-(C=S)NR^aR^b$  で表わされるアシル基 (式中、 $R^a$  は (a) 水素原子、(b) カルボキシル基、

- (c) (a)ハロゲン原子、  
(b)  $C_{1-3}$ アルキレンジオキシ基、  
(c) ニトロ基、  
(d) シアノ基、  
5 (e) ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$ アルキル基、  
(f) ハロゲン化されていてもよい  $C_{3-6}$ シクロアルキル基、  
(g) ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$ アルコキシ基、  
(h) ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$ アルキルチオ基、  
(i) ヒドロキシ基、  
10 (j) アミノ基、  
(k) モノ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ基、  
(l) ジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ基、  
(m)  $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルアミノ基、  
(n) ホルミル基、  
15 (o)  $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル基、  
(p)  $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルオキシ基、  
(q) カルボキシル基、  
(r)  $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル基、  
(s) カルバモイル基、  
20 (t) モノ- $C_{1-6}$ アルキルカルバモイル基、  
(u) ジ- $C_{1-6}$ アルキルカルバモイル基、  
(v) スルホ基、  
(w)  $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基、  
(x)  $C_{1-6}$ アルキルスルフィニル基、  
25 (y) 前記(a)ないし(x)から選ばれる1ないし4個の置換基を有していてもよい  
 $C_{6-10}$ アリール基、  
(z) 前記(a)ないし(x)から選ばれる1ないし4個の置換基を有していてもよい  
 $C_{6-10}$ アリールオキシ基および  
(zz) 前記(a)ないし(x)から選ばれる1ないし4個の置換基を有していてもよい

5 ないし 7 員複素環基から成る群 (B 群) から選ばれる置換基を 1 ないし 5 個有していてもよい①C<sub>1-6</sub>アルキル基、②C<sub>2-6</sub>アルケニル基、③C<sub>2-6</sub>アルキニル基、④C<sub>3-6</sub>シクロアルキル基、⑤C<sub>6-14</sub>アリール基または⑥C<sub>7-16</sub>アラ

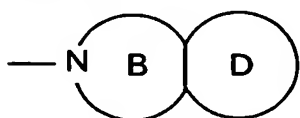
- 5 (d) (a)ハロゲン原子、  
 (b) C<sub>1-3</sub>アルキレンジオキシ基、  
 (c) ニトロ基、  
 (d) シアノ基、  
 (e) (aa)ハロゲン原子、(bb) C<sub>1-3</sub>アルキレンジオキシ基、(cc)ニトロ基、(dd)
- 10 シアノ基、(ee)ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、(ff)ハロゲン化されていてもよいC<sub>3-6</sub>シクロアルキル基、(gg)ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシ基、(hh)ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキルチオ基、(ii)ヒドロキシ基、(jj)アミノ基、(kk)モノ-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基、(ll)ジ-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基、(mm)C<sub>1-6</sub>アルキルカルボニルアミノ基、
- 15 (nn)ホルミル基、(oo)C<sub>1-6</sub>アルキルカルボニル基、(pp)C<sub>1-6</sub>アルキルカルボニルオキシ基、(qq)カルボキシ基、(rr)C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル基、(ss)カルバモイル基、(tt)モノ-C<sub>1-6</sub>アルキルカルバモイル基、(uu)ジ-C<sub>1-6</sub>アルキルカルバモイル基、(vv)スルホ基、(ww)C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニル基、(xx)C<sub>1-6</sub>アルキルスルフィニル基、(yy)前記(aa)ないし(xx)から選
- 20 ばれる 1 ないし 4 個の置換基を有していてもよいC<sub>6-10</sub>アリール基、(zz)前記(aa)ないし(xx)から選ばれる 1 ないし 4 個の置換基を有していてもよいC<sub>6-10</sub>アリールオキシ基および(zzz)前記(aa)ないし(xx)から選ばれる 1 ないし 4 個の置換基を有していてもよい 5 ないし 7 員複素環基から成る群から選ばれる置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、
- 25 (f)ハロゲン化されていてもよいC<sub>3-6</sub>シクロアルキル基、  
 (g)ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシ基、  
 (h)ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキルチオ基、  
 (i)ヒドロキシ基、  
 (j)アミノ基、

- (k) モノ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ基、  
 (l) ジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ基、  
 (m) ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルアミノ基、  
 (n) ホルミル基、
- 5 (o)  $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル基、  
 (p)  $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルオキシ基、  
 (q) カルボキシ基、  
 (r)  $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル基、  
 (s) カルバモイル基、
- 10 (t) モノ- $C_{1-6}$ アルキルカルバモイル基、  
 (u) ジ- $C_{1-6}$ アルキルカルバモイル基、  
 (v) スルホ基、  
 (w)  $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基、  
 (x)  $C_{1-6}$ アルキルスルフィニル基、
- 15 (y) 前記(a)ないし(x)から選ばれる1ないし4個の置換基を有していてもよい $C_{6-10}$ アリール基および  
 (z) 前記(a)ないし(x)から選ばれる1ないし4個の置換基を有していてもよい $C_{6-10}$ アリールオキシ基から成る群(C群)から選ばれる置換基を1ないし5  
 個有していてもよい、炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から  
 20 成る群から選ばれる1ないし4個のヘテロ原子を含む5ないし10員複素環基  
 を、 $R^b$ は水素原子または $C_{1-6}$ アルキル基を示す) または  
 (iii) B群から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい① $C_{1-6}$ アル  
 キル基、② $C_{2-6}$ アルケニル基、③ $C_{2-6}$ アルキニル基、④ $C_{3-6}$ シクロアルキ  
 ル基、⑤ $C_{6-14}$ アリール基または⑥ $C_{7-16}$ アラルキル基を、
- 25  $R^2$  および $R^4$  がそれぞれ(i)水素原子、(ii) B群から成る群から選ばれる置  
 換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基または(iii) B群から成る群から選  
 ばれる置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル基を示し、  
 $R^1$  と $R^2$  または $R^3$  と $R^4$  が隣接する窒素原子と共に  
 (i) 式



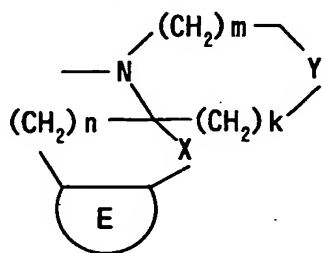
- (式中、A環はヒドロキシまたはオキソで置換されていてもよい4ないし8員環を、Vは式  $>O$ 、 $>C=O$ 、 $>C-(W)$   $W^a$ または $>N-W$ で表わされる基 (Wは(a)水素原子、(b)B群から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい① $C_{1-6}$ アルキル基、② $C_{2-6}$ アルケニル基、③ $C_{2-6}$ アルキニル基、④ $C_{3-6}$ シクロアルキル基、⑤ $C_{6-14}$ アリール基または⑥ $C_{7-16}$ アラルキル基または(c)A群から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい、炭素原子以外に窒素、酸素および硫黄から選ばれた1ないし4個のヘテロ原子を含む5ないし10員複素環基を、 $W^a$ は水素原子またはヒドロキシ基を示す)、

## 10 (ii) 式



(式中、B環はオキソ基または1ないし5個の $C_{1-6}$ アルキル基で置換されていてもよい単環または2環性の4ないし12員環を、D環はA群から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい4ないし12員芳香環を示す) または

## 15 (iii) 式



(式中、E環はA群から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい5ないし10員芳香環を、

Xは $-CH_2-$ 、 $-CO-$ または $-CH(OH)-$ を、

- 20 Yは $-CH_2-$ 、 $-O-$ または $-NW^b-$  ( $W^b$ は(a)水素原子または(b)B群から選ばれる置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基を、 $k+m$ は1ないし4の整数を、 $n$ は1ないし3の整数を示す) で表される含窒素複素環基を示す第〔1〕項記載の剤、

〔4〕 $Ar^1$ および $Ar^2$ がそれぞれ(i)ハロゲン原子または $C_{1-6}$ アルコキシ基

で置換されていてもよいフェニル基または(ii)炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含む5または6員の複素環基である第〔1〕項記載の剤、

〔5〕 PおよびQがそれぞれC<sub>1-6</sub>アルキレン基である第〔1〕項記載の剤、

5 〔6〕 jが0である第〔1〕項記載の剤、

〔7〕 R<sup>1</sup>が(i)5ないし6員の含窒素複素環基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、(ii)ニトロ、アミノまたはC<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニルを有していてもよいC<sub>7-16</sub>アラルキル基または(iii)C<sub>1-6</sub>アルコキシを有していてもよいベンゼン環と縮合したシクロヘキシル基を；

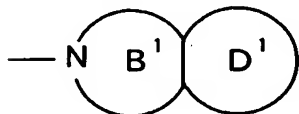
10 R<sup>2</sup>が(i)水素原子、(ii)C<sub>1-6</sub>アルキル基または(iii)C<sub>7-16</sub>アラルキル基を示すか；あるいは、R<sup>1</sup>とR<sup>2</sup>が隣接する窒素原子と共に

(i) 式



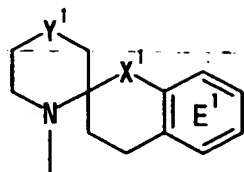
(式中、A¹環はヒドロキシまたはオキソで置換されていてもよい4ないし8員環を、V¹は式 >O、>C(W¹)-W<sup>a1</sup>または>N-W¹(W¹は(a)水素原子、(b)ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基およびハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシ基から成る群から選ばれる置換基をそれぞれ1ないし2個有していてもよいC<sub>6-14</sub>アリール基、(c)1ないし2個のC<sub>6-10</sub>アリール基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基または(d)ピリジル基を示し、W<sup>a1</sup>は水素原子、ヒドロキシ基またはC<sub>1-6</sub>アルキル基を示す)で表わされる基を示す)、

(ii) 式



(式中、B¹環はオキソ基または1ないし2個のC<sub>1-6</sub>アルキル基で置換されていてもよい単環性または2環性の5ないし10員環を、D¹環はC<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基およびC<sub>1-6</sub>アルキルカルボニル基から成る群から選ばれる置換基を1ないし2個有していてもよいベンゼン環を示す)または

(iii) 式



(式中、 $E^1$ 環は $C_{1-3}$ アルキレンジオキシ基、ニトロ基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、アミノ基、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルアミノ基および $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル基から成る群から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよいベンゼン環を、 $X^1$ は $-CH_2-$ または $-CO-$ を、 $Y^1$ は $-CH_2-$ または $-O-$ を示す) で表される含窒素複素環基を形成し、

$R^3$ が(i)水素原子、

(ii)式  $-CO-R^5$  ( $R^5$ は(a)水素原子、(b)カルボキシ基、(c) $C_{1-6}$ アルキル基、(d) $C_{1-6}$ アルコキシを有していてもよく、ベンゼン環と縮合した $C_{5-6}$ シクロアルキル基または(e)ハロゲン原子、 $C_{6-10}$ アリール基、 $C_{6-10}$ アリール-カルボニルアミノ基からなる群から選ばれる1ないし2個の置換基を有していてもよい、炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から成る群から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含む5または6員の芳香族複素環基を示す) で表わされる基、

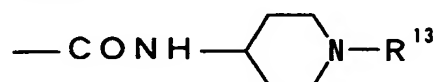
(iii)式  $-CO-Alk_0-R^6$  [ $Alk_0$ はヒドロキシ基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキレン基を、 $R^6$ は(a)ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル、ニトロ、 $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{1-3}$ アルキレンジオキシおよび $C_{6-10}$ アリール基からなる群から選ばれる1ないし2個の置換基を有していてもよい $C_{6-14}$ アリール基、(b) $C_{6-10}$ アリールオキシ基、(c)炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1ないし2個のヘテロ原子を含有する5ないし6員の芳香族複素環基、(d) $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル基、(e)カルボキシ基、(f) $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル基、(g) $C_{1-6}$ アルキルおよび $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルから成る群から選ばれる置換基を1ないし2個有していてもよいアミノ基、(h)ヒドロキシを有していてもよい5ないし7員の複素環基、(i) $C_{7-16}$ アラルキルオキシ基、(j) $C_{6-10}$ アリール-カルボニル基または(k) $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルオキシ基を示す] で表わされる基





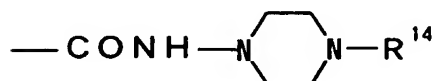
$R^{12}$ は(a)ヒドロキシ、(b)アミノ、(c)モノー又はジ- $C_{1-6}$ アルキル-アミノ、(d) $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル、(e) $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル、(f) $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルオキシ、(g)スルファモイルおよび(h)オキソ化されていてもよい5ないし7員の複素環基、および(i) $C_{6-14}$ アリール基から成る群から選ばれる置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基を示す)で表わされる基、

(ix)式



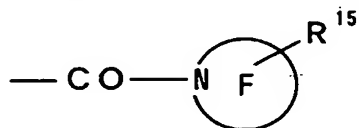
( $R^{13}$ は(a)水素原子、(b)ヒドロキシおよび $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニルから成る群から選ばれる置換基を有してもよい $C_{1-6}$ アルキル基、(c) $C_{7-16}$ アラルキル基、(d)ハロゲン原子および $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニルから成る群から選ばれる置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル基または(e) $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニルを有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイル基を示す)で表わされる基、

(x)式



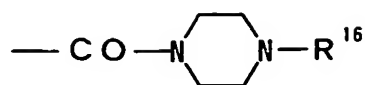
( $R^{14}$ は $C_{1-6}$ アルキル基または $C_{7-16}$ アラルキル基を示す)で表わされる基

(xi)式



(F環はベンゼン環と縮合していてもよい5ないし7員の非芳香族複素環基を、 $R^{15}$ は水素原子、 $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニルアミノ基またはハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルアミノ基を示す)で表わされる基、

(xii)式



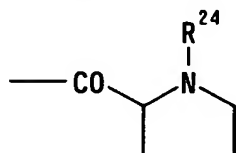
- (R<sup>16</sup>は(a)ヒドロキシおよびC<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニルから成る群から選ばれる置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、(b)ホルミル基、(c)C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル基または(d)炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から成る群から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を有する5ないし6員の複素環カルボニル基を示す)で表わされる基、

(xiii)式  $\text{—SO}_2\text{—R}^{17}$  (R<sup>17</sup>は(i)5ないし6員の複素環基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、(ii)C<sub>2-6</sub>アルケニル基または(iii)C<sub>1-6</sub>アルキルを有していてもよいC<sub>6-14</sub>アリール基を示す)で表わされる基、

- 10 (xiv) 1ないし3個のハロゲン原子またはC<sub>1-6</sub>アルコキシ基を有していてもよいC<sub>7-16</sub>アラルキル基、

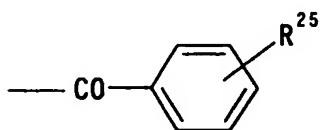
(xv) 炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から成る群から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含む5または6員の複素環基で置換されたC<sub>1-6</sub>アルキル基、

- 15 (xvi)式



[R<sup>24</sup>は水素原子またはC<sub>7-16</sub>アラルキルオキシカルボニル基を示す]で表される基；

(xvii)式



20

[R<sup>25</sup>は水素原子、C<sub>6-10</sub>アリール基、C<sub>7-16</sub>アラルキルオキシ基、C<sub>6-10</sub>アリールオキシ基、ハロゲン原子、C<sub>6-10</sub>アリールカルボニルアミノ基またはC<sub>6-10</sub>アリールカルバモイル基を示す]で表される基；

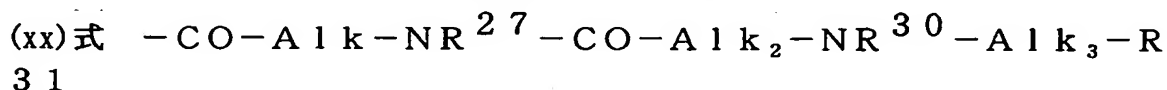
(xviii)式  $\text{—CO—Alk—NR}^{27}\text{—CO—Alk}_2\text{—O—Alk}_3\text{—R}^{28}$

25

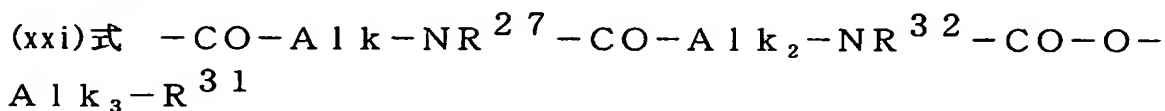
[Alkは置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキレン基を；R<sup>27</sup>は水素原子またはC<sub>1-6</sub>アルキル基を；Alk<sub>2</sub>およびAlk<sub>3</sub>は、同一または異なって、結合手または置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキレン基を；R<sup>28</sup>は置換基を有していてもよいC<sub>6-10</sub>アリール基または水素原子を示す]で表される基；



[Alk<sub>2</sub>、Alk<sub>3</sub>およびR<sup>27</sup>は前記と同意義を；R<sup>29</sup>は置換基をそれぞれ有していてもよい①C<sub>6-10</sub>アリール基または②炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から成る群から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含む5ないし10員の芳香族複素環基を示す]で表される基；



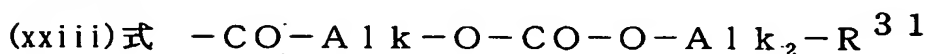
[Alk、R<sup>27</sup>、Alk<sub>2</sub>、Alk<sub>3</sub>は前記と同意義を；R<sup>30</sup>は水素原子、C<sub>1-6</sub>アルキル基またはハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキルカルボニル基を；R<sup>31</sup>は置換基を有していてもよいC<sub>6-10</sub>アリール基を示す]で表される基；



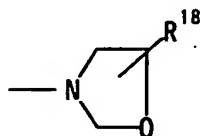
[Alk、R<sup>27</sup>、Alk<sub>2</sub>、Alk<sub>3</sub>およびR<sup>31</sup>前記と同意義を；R<sup>32</sup>は前記R<sup>27</sup>と同意義を示す]で表される基；



[Alk、R<sup>27</sup>、Alk<sub>2</sub>およびR<sup>31</sup>は前記と同意義を示す]で表される基；または



[Alk、Alk<sub>2</sub>およびR<sup>31</sup>は前記と同意義を示す]で表される基を示し；R<sup>4</sup>が水素原子またはC<sub>1-6</sub>アルキル基を示し；あるいはR<sup>3</sup>とR<sup>4</sup>は隣接する窒素原子と共に式



( $R^{18}$ はハロゲン原子、オキシ基、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基またはハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基を示す)で表わされる基を形成してもよい第〔1〕項記載の剤、

〔8〕 $R^1$ が(i) 5ないし6員の含窒素複素環基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、(ii)ニトロ、アミノまたは $C_{1-6}$ アルコキシカルボニルを有していてもよい $C_{7-16}$ アラルキル基または(iii)  $C_{1-6}$ アルコキシを有していてもよいベンゼン環と縮合したシクロヘキシル基を、

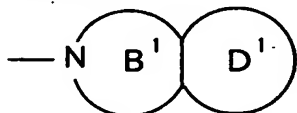
$R^2$ が(i)水素原子、(ii)  $C_{1-6}$ アルキル基または(iii)  $C_{7-16}$ アラルキル基を示すか、あるいは、 $R^1$ が $R^2$ が隣接する窒素原子と共に

10 (i) 式



(式中、 $A^1$ 環はヒドロキシまたはオキシで置換されていてもよい4ないし8員環を、 $V^1$ は式  $>O$ 、 $>C-(W^1)W^{a1}$ または $>N-W^1$  ( $W^1$ は(a)水素原子、(b)ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基および  
15  $C_{1-6}$ アルコキシ基から成る群から選ばれる置換基を1ないし2個有していてもよい $C_{6-14}$ アリール基または(c) 1ないし2個の $C_{6-10}$ アリール基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基を示し、 $W^{a1}$ は水素原子またはヒドロキシ基を示す)で表わされる基を示す)、

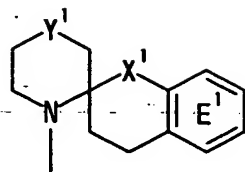
(ii) 式



20

(式中、 $B^1$ 環はオキシ基または1ないし2個の $C_{1-6}$ アルキル基で置換されていてもよい単環または2環性の5ないし10員環を、 $D^1$ 環は $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基および $C_{1-6}$ アルキルカルボニル基から成る群から選ばれる置換基を1ないし2個有していてもよいベンゼン環を示す)または

25 (iii) 式

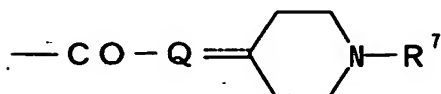


(式中、 $E^1$ 環は $C_{1-3}$ アルキレンジオキシ基、ニトロ基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、アミノ基、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルアミノ基および $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル基から成る群から選ばれる置換基を1ないし2個有していてもよいベンゼン環を、 $X^1$ は $-CH_2-$ または $-CO-$ を、 $Y^1$ は $-CH_2-$ または $-O-$ を示す)で表される含窒素複素環基を形成し、

$R^3$ が(i)水素原子、(ii)式  $-CO-R^5$  ( $R^5$ は(a)水素原子、(b)カルボキシル基、(c) $C_{1-6}$ アルキル基、(d)アルコキシを有していてもよく、ベンゼン環と縮合した $C_{5-7}$ シクロアルキル基または(e)炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から成る群から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含む5または6員の芳香族複素環基を示す)で表わされる基、

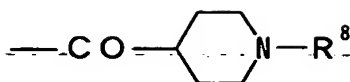
(iii)式  $-CO-(CH_2)_{r^1}-R^6$  ( $r^1$ は1ないし3の整数を、 $R^6$ は(a)ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル、ニトロ、 $C_{1-6}$ アルコキシおよび $C_{1-3}$ アルキレンジオキシからなる群から選ばれる1ないし2個の置換基を有していてもよい $C_{6-14}$ アリール基、(b) $C_{6-14}$ アリールオキシ基、(c)炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1ないし2個のヘテロ原子を含有する5ないし6員の芳香族複素環基、(d) $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル基、(e)カルボキシル基、(f) $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル基、(g) $C_{1-6}$ アルキルおよび $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルから成る群から選ばれる置換基を1ないし2個有していてもよいアミノ基または(h)ヒドロキシを有していてもよい5ないし6員の環状アミノ基を示す)で表わされる基、

(iv)式



( $Q$ は式  $-(CH_2)_s-$  ( $s$ は1ないし3の整数を示す) または  $-(CH_2)_t-CH=$  ( $t$ は0ないし2の整数を示す) で表わされる基を、 $R^7$ は水素原子または $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル基を示す)で表わされる基、

(v)式

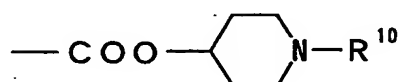


- (R<sup>8</sup>は(a)水素原子、(b) C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル、モノホリノおよびモノー又はジ-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノから成る群から選ばれる置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、(c) C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル基、(d)式 -CO-R<sup>d</sup> (R<sup>d</sup>はハロゲン原子を有していてもよいC<sub>6-14</sub>アリール基または炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1ないし2個のヘテロ原子を含有する5ないし6員の複素環基を示す) で表わされる基、

- (e)式 -CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>r<sup>1</sup></sub>-R<sup>e</sup> (r<sup>1</sup>は1ないし3の整数を、R<sup>e</sup>はC<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル基または炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1ないし2個のヘテロ原子を含有する5ないし6員の複素環基を示す) で表わされる基または(f) -CONH-R<sup>f</sup> (R<sup>f</sup>はC<sub>1-6</sub>アルキル基またはC<sub>6-14</sub>アリール基を示す) を示す) で表わされる基、

- (vi)式 -COOR<sup>9</sup> (R<sup>9</sup>はハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基を示す) で表わされる基、

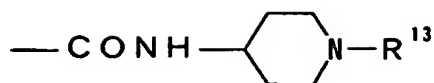
(vii)式



- (R<sup>10</sup>は水素原子、C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル基、モノ又はジ-C<sub>1-6</sub>アルキルカルバモイル基、ハロゲン化されていてもよいニコチノイル基またはハロゲン化されていてもよいイソニコチノイル基を示す) で表わされる基、

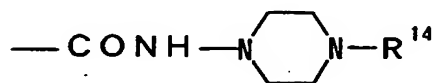
- (viii)式 -CONR<sup>11</sup>-R<sup>12</sup> (R<sup>11</sup>は水素原子またはC<sub>1-6</sub>アルキル基を、R<sup>12</sup>は(a)ヒドロキシ、(b)アミノ、(c)モノー又はジ-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ、(d) C<sub>1-6</sub>アルキルカルボニル、(e) C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル、(f) C<sub>1-6</sub>アルキルカルボニルオキシ、(g)スルファモイルおよび(f)オキシ化されていてもよい5ないし6員の環状アミンから成る群から選ばれる置換基を有していてもよい、C<sub>1-6</sub>アルキル基を示す) で表わされる基、

(ix)式



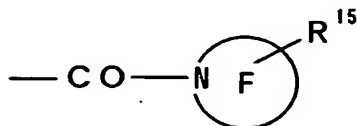
- (R<sup>13</sup>は(a)水素原子、(b)ヒドロキシおよびC<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニルから成る群から選ばれる置換基を有してもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、(c)C<sub>7-16</sub>アラルキル基、(d)ハロゲンおよびC<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニルから成る群から選ばれる置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキルカルボニル基または(e)C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニルを有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキルカルバモイル基を示す) で表わされる基、

(x)式



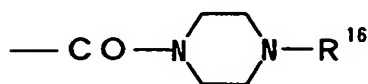
- (R<sup>14</sup>はC<sub>1-6</sub>アルキル基またはC<sub>7-16</sub>アラルキル基を示す) で表わされる基

(xi)式



- (F環はベンゼン環と縮合していてもよい5ないし7員の環状アミノ基を、R<sup>15</sup>は水素原子、C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニルアミノ基またはハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキルカルボニルアミノ基を示す) で表わされる基、

(xii)式



- (R<sup>16</sup>は(a)ヒドロキシおよびC<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニルから成る群から選ばれる置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、(b)ホルミル基、(c)C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル基または(d)炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から成る群から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を有する5ないし6員の複素環カルボニル基を示す) で表わされる基、

- (xiii)式  $\text{—SO}_2\text{—R}^{17}$  (R<sup>17</sup>は(i)5ないし6員の含窒素環基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、(ii)C<sub>2-6</sub>アルケニル基または(iii)C<sub>1-6</sub>アルキル

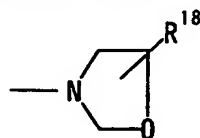
を有していてもよい $C_{6-14}$ アリール基を示す)で表わされる基、

(xiv) 1ないし3個のハロゲン原子を有していてもよい $C_{7-16}$ アラルキル基、  
または

(xv) 炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から成る群から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含む5または6員の複素環基で置換されている $C_{1-6}$ アルキル基を示し、

$R^4$ が水素原子または $C_{1-6}$ アルキル基を示し、

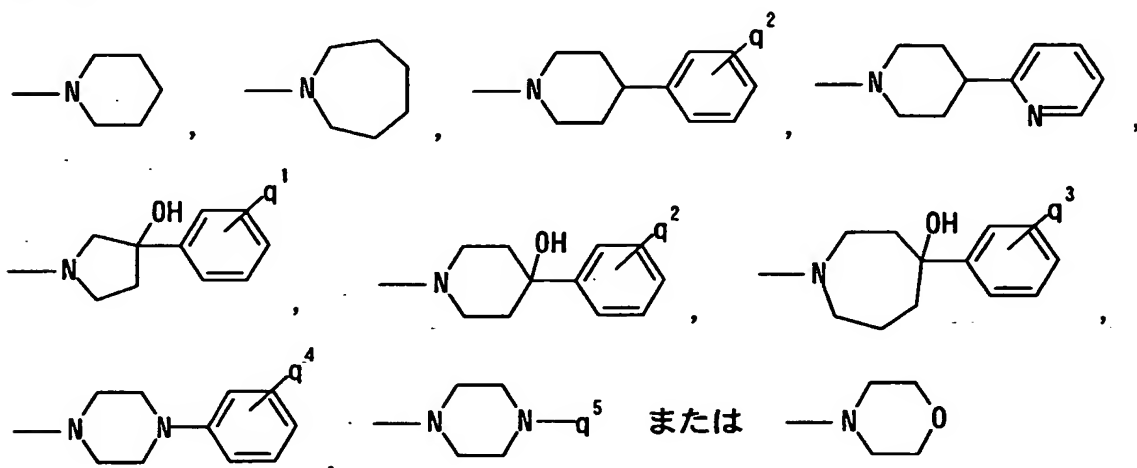
あるいは $R^3$ と $R^4$ は隣接する窒素原子と共に式



10 (  $R^{18}$ はハロゲン原子、オキソ基、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基またはハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基を示す)で表わされる基を形成してもよい第〔1〕項記載の剤、

〔9〕  $R^1$ が $R^2$ が隣接する窒素原子と共に

(i) 式

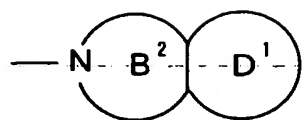


15

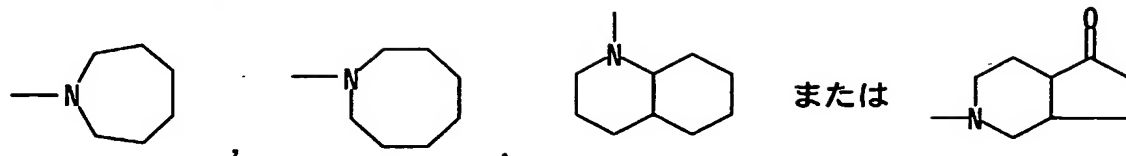
(式中、 $q^1$ は水素原子またはハロゲン原子を、 $q^2$ は水素原子、ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基または $C_{1-6}$ アルコキシ基を、 $q^3$ は水素原子またはハロゲン原子を、 $q^4$ は水素原子、ハロゲン原子または $C_{1-6}$ アルコキシ基を、 $q^5$ は水素原子または1ないし2個の $C_{6-10}$ アリール基を  
20 有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基を示す)、



(ii) 式

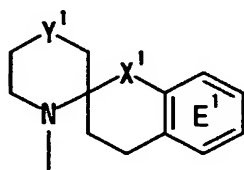


(式中、B²環は式



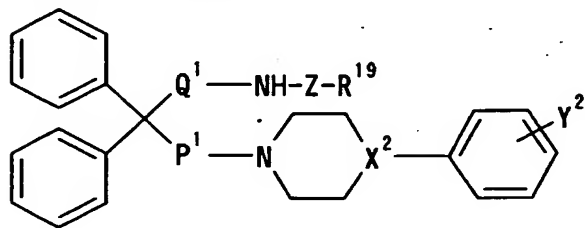
- 5 で表わされる環を、D¹環はC<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基およびC<sub>1-6</sub>アルキル-カルボニル基から成る群から選ばれる置換基を1ないし2個有していてもよいベンゼン環を示す) または

(iii) 式



- 10 (式中、E¹環はC<sub>1-3</sub>アルキレンジオキシ基、ニトロ基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、アミノ基、C<sub>1-6</sub>アルキル-カルボニルアミノ基およびC<sub>1-6</sub>アルコキシ-カルボニル基から成る群から選ばれる置換基を1ないし2個有していてもよいベンゼン環を、X¹は-CH<sub>2</sub>-または-CO-を、Y¹は-CH<sub>2</sub>-または-O-を示す) で表される含窒素複素環基を形成する第〔1〕項記載の剤、

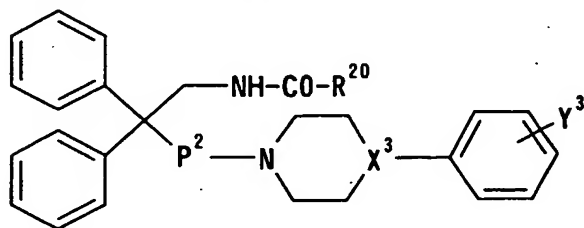
- 15 〔10〕化合物が式



- 〔式中、R¹⁹は(i)水素原子、(ii)カルボキシル、(iii)C<sub>1-6</sub>アルコキシ-カルボニル基、(iv)カルボキシル、C<sub>1-6</sub>アルキル-カルボニル、C<sub>1-6</sub>アルコキシ-カルボニル、C<sub>1-6</sub>アルコキシ-カルボニルアミノおよびC<sub>7-16</sub>アラルキルオキシ-カルボニルアミノから成る群から選ばれる置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、(v)モノ-又はジ-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基または(iv)C<sub>6</sub>
- 20

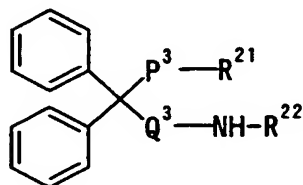
$-_{14}$ アリールオキシ基を； $P^1$ は $C_{1-3}$ アルキレン基を； $Q^1$ は $C_{1-3}$ アルキレン基を； $X^2$ はCH、C-OHまたはNを； $Y^2$ は水素原子、ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基または $C_{1-6}$ アルコキシ基を；ZはC、O、Sまたは $SO_2$ を示す]で表わされる化合物である第〔1〕項記載の剤、

5 〔1 1〕化合物が式

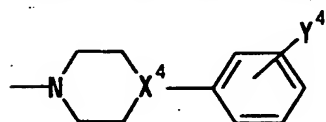


〔式中、 $R^{20}$ は(i)水素原子または(ii) $C_{1-6}$ アルコキシカルボニルアミノおよび $C_{7-16}$ アラルキルオキシカルボニルアミノから成る群から選ばれる置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基を； $P^2$ は $C_{1-3}$ アルキレン基を； $X^3$ はCH、C-OHまたはNを； $Y^3$ は水素原子、ハロゲン原子または $C_{1-6}$ アルコキシ基を示す]で表わされる化合物である第〔1〕項記載の剤、

〔1 2〕化合物が式

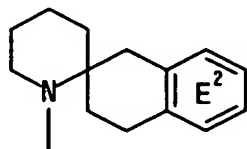


〔式中、 $R^{21}$ は(i)式



15

(式中、 $X^4$ はCHまたはNを、 $Y^4$ は水素原子、ハロゲン原子または $C_{1-6}$ アルコキシ基を示す) または(ii)式



〔式中、 $E^2$ 環は1ないし3個の $C_{1-6}$ アルコキシを有していてもよいベンゼン環を示す)で表される含窒素複素環基を、

20

R<sup>22</sup>は(i)水素原子、(ii)C<sub>7-16</sub>アラルキル基、(iii)ホルミル基、(iv)C<sub>1-6</sub>アルキル-カルボニル基、(v)C<sub>1-6</sub>アルキルを有していてもよいC<sub>6-14</sub>アリアル-カルボニル基または(vi)1ないし4個のC<sub>1-6</sub>アルキルを有していてもよいC<sub>6-14</sub>アリアル-スルホニル基を；P<sup>3</sup>はC<sub>1-3</sub>アルキレン基を；Q<sup>3</sup>はC<sub>1-3</sub>アルキレン基を示す]で表わされる化合物である第〔1〕項記載の剤、

〔13〕化合物が

1- (5-アミノ-4, 4-ジフェニルペンチル) -4-フェニルピペリジン、

3, 4-ジヒドロ-6-メトキシ-1' - (5-アミノ-4, 4-ジフェニルペンチル) スピロ [ナフタレン-2 (1H), 2' -ピペリジン] またはその塩、

1- [5-アミノ-4- (4-メトキシフェニル) -4-フェニルペンチル] -4-フェニルピペリジンまたはその塩、

1- [5-アミノ-4, 4-ビス (4-クロロフェニル) ペンチル] -4- (4-フルオロフェニル) ピペラジンまたはその塩、

3, 4-ジヒドロ-6-メトキシ-1' - (6-アミノ-4, 4-ジフェニルヘキシル) スピロ [ナフタレン-2 (1H), 2' -ピペリジン] またはその塩、

3, 4-ジヒドロ-6, 7-ジメトキシ-1' - (7-アミノ-4, 4-ジフェニルヘプチル) スピロ [ナフタレン-2 (1H), 2' -ピペリジン] またはその塩、

4, 4-ジフェニル-5-ホルミルアミノ-1- (4-フェニルピペリジノ) ペンタンまたはその塩 (例、塩酸塩)、

1- [4- (4-フルオロフェニル) ピペラジン-1-イル] -5-ホルミルアミノ-4, 4-ジフェニルペンタンまたはその塩 (例、2塩酸塩)、

4, 4-ジフェニル-1- (4-フェニルピペラジン-1-イル) -5- (トシルアミノ) ペンタンまたはその塩、

4, 4-ジフェニル-1- [4- (2-メトキシフェニル) ピペラジン-1-イル] -5- (トシルアミノ) ペンタンまたはその塩 (例、塩酸塩)、

- 4 - (4 - クロロフェニル) - 5 - ホルミルアミノ - 4 - フェニル - 1 - (4 - フェニルピペリジノ) ペンタンまたはその塩 (例、塩酸塩)、
- 4 - (4 - クロロフェニル) - 5 - ホルミルアミノ - 4 - フェニル - 1 - (4 - フェニルピペラジン - 1 - イル) ペンタンまたはその塩 (例、2 塩酸塩)
- 5 、
- 4 - (4 - クロロフェニル) - 1 - [4 - (4 - フルオロフェニル) ピペラジン - 1 - イル] - 5 - ホルミルアミノ - 4 - フェニルペンタンまたはその塩 (例、2 塩酸塩)、
- 4 - (4 - クロロフェニル) - 1 - [4 - (ジフェニルメチル) ピペラジン - 1 - イル] - 5 - ホルミルアミノ - 4 - フェニルペンタンまたはその塩、
- 10 5 - ホルミルアミノ - 4 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - フェニル - 1 - (4 - フェニルピペリジノ) ペンタンまたはその塩 (例、塩酸塩)、
- 4, 4 - ビス (4 - クロロフェニル) - 1 - [4 - (4 - フルオロフェニル) ピペラジン - 1 - イル] - 5 - (ホルミルアミノ) ペンタンまたはその塩 (例、2 塩酸塩)、
- 15 1 - [4 - (4 - フルオロフェニル) ピペラジン - 1 - イル] - 6 - ホルミルアミノ - 5, 5 - ジフェニルヘキサンまたはその塩 (例、2 塩酸塩)、
- 1 - [4 - (4 - フルオロフェニル) ピペラジン - 1 - イル] - 6 - ホルミルアミノ - 4, 4 - ジフェニルヘキサンまたはその塩 (例、2 塩酸塩)、
- 20 4, 4 - ジフェニル - 1 - (4 - フェニルピペリジノ) - 6 - (トシルアミノ) ヘキサンまたはその塩 (例、塩酸塩)、
- 5 - [4 - (4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシピペリジノ] - 1 - ホルミルアミノ - 2, 2 - ジフェニルペンタンまたはその塩 (例、塩酸塩)、
- 5 - [4 - (4 - フルオロフェニル) ピペラジン - 1 - イル] - 1 - ホルミルアミノ - 2, 2 - ジフェニルペンタンまたはその塩 (例、2 塩酸塩)、
- 25 1 - ホルミルアミノ - 5 - (4 - ヒドロキシ - 4 - フェニルピペリジノ) - 2, 2 - ジフェニルペンタンまたはその塩 (例、塩酸塩)、
- 5 - [4 - (4 - トリフルオロメチルフェニル) - 4 - ヒドロキシピペリジノ] - 1 - ホルミルアミノ - 2, 2 - ジフェニルペンタンまたはその塩 (例、

塩酸塩)、

5- [4- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] -4-ヒドロキシピペリジノ] -1-ホルミルアミノ-2, 2-ジフェニルペンタンまたはその塩 (例、塩酸塩)、

5 5- [4- (3, 5-ジクロロフェニル) -4-ヒドロキシピペリジノ] -1-ホルミルアミノ-2, 2-ジフェニルペンタンまたはその塩 (例、塩酸塩)、

5- [4- (4-クロロフェニル) -1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-1-イル] -1-ホルミルアミノ-2, 2-ジフェニルペンタンまたはその塩 (例、塩酸塩)、

1-ホルミルアミノ-2, 2-ジフェニル-5- (4-フェニルピペリジノ) ペンタンまたはその塩、

5- [4- (4-クロロフェニル) ピペリジノ] -1-ホルミルアミノ-2, 2-ジフェニルペンタンまたはその塩 (例、塩酸塩)、

15 7- [4- (4-クロロフェニル) -4-ヒドロキシピペリジノ] -1-ホルミルアミノ-4, 4-ジフェニルヘプタンまたはその塩 (例、塩酸塩)、

5- [4- (4-フルオロフェニル) -4-ヒドロキシピペリジノ] -1-ホルミルアミノ-2, 2-ジフェニルペンタンまたはその塩 (例、塩酸塩)、

1-ホルミルアミノ-5- [4-ヒドロキシ-4- (4-メトキシフェニル) ピペリジノ] -2, 2-ジフェニルペンタンまたはその塩 (例、塩酸塩)、

1-ホルミルアミノ-5- [4-ヒドロキシ-4- (2-ピリジル) ピペリジノ] -2, 2-ジフェニルペンタンまたはその塩 (例、2塩酸塩)、

1-アセチルアミノ-5- [4- (4-クロロフェニル) -4-ヒドロキシピペリジノ] -2, 2-ジフェニルペンタンまたはその塩 (例、塩酸塩)、

25 1-アセトアセチルアミノ-5- [4- (4-クロロフェニル) -4-ヒドロキシピペリジノ] -2, 2-ジフェニルペンタンまたはその塩 (例、塩酸塩)、

N- [5- [4- (4-クロロフェニル) -4-ヒドロキシピペリジノ] -2, 2-ジフェニルペンチル] スクシンアミド酸エチルまたはその塩 (例、塩

酸塩)、

N-[5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-  
2,2-ジフェニルペンチル] スクシニアミド酸またはその塩、

1-[5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-  
5 2,2-ジフェニルペンチル]-3-エチルウレアまたはその塩、

N-[5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-  
2,2-ジフェニルペンチル] メタンスルホンアミドまたはその塩 (例、塩酸  
塩)、

フェニル N-[5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペ  
10 リジノ]-2,2-ジフェニルペンチル] カルバメートまたはその塩、

1-アセチルアミノ-5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシ  
ピペリジノ]-2-フェニル-2-(2-ピリジル) ペンタンまたはその塩 (例、  
2 塩酸塩)、

N-[5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-  
15 2,2-ジフェニルペンチル] オキサミド酸エチルまたはその塩 (例、塩酸塩  
)、

N-[5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-  
2,2-ジフェニルペンチル] マロナミド酸エチルまたはその塩 (例、塩酸塩  
)、

20 N-[5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-  
2,2-ジフェニルペンチル] グルタミド酸エチルまたはその塩、

ベンジル 2-((2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)アミノ  
)-2-オキソエチルカルバメートまたはその塩 (例、塩酸塩)、

tert-ブチル 2-((2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)アミ  
25 ノ)-2-オキソエチルカルバメートまたはその塩、

4,4-ジフェニル-7-(4-フェニルピペリジノ)ヘプチルアミンまたはその塩 (例  
、2塩酸塩)、

N-(4,4-ジフェニル-7-(4-フェニルピペリジノ)ヘプチル)-4-メチルベンゼン  
スルホンアミドまたはその塩 (例、塩酸塩)、

N-(4,4-ジフェニル-7-(4-フェニルピペリジノ)ヘプチル)アセタミドまたはその塩(例、塩酸塩)、

N-ベンジル-N-(4,4-ジフェニル-7-(4-フェニルピペリジノ)ヘプチル)アミンまたはその塩(例、2塩酸塩)、

- 5 N-(4,4-ジフェニル-7-(4-フェニルピペリジノ)ヘプチル)-N-(3-メトキシベンジル)アミンまたはその塩(例、2塩酸塩)、

N-(4,4-ジフェニル-7-(4-フェニルピペリジノ)ヘプチル)-N-(2-メトキシベンジル)アミンまたはその塩(例、2塩酸塩)、

- 10 N-(4,4-ジフェニル-7-(4-フェニルピペリジノ)ヘプチル)-N-(2-フルオロベンジル)アミンまたはその塩(例、2塩酸塩)、

N-(4,4-ジフェニル-7-(4-フェニルピペリジノ)ヘプチル)-2-チオフェンカルボキサミドまたはその塩(例、塩酸塩)、

N-(4,4-ジフェニル-7-(4-フェニルピペリジノ)ヘプチル)-2-フェニルアセタミドまたはその塩(例、塩酸塩)、

- 15 N-(4,4-ジフェニル-7-(4-フェニルピペリジノ)ヘプチル)-N-(2-チエニルメチル)アミンまたはその塩(例、2塩酸塩)、または

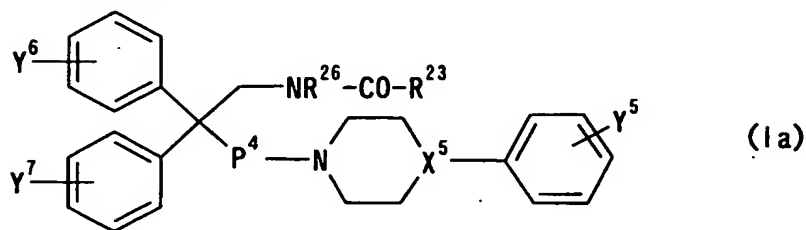
N-ベンジル-N-(4,4-ジフェニル-7-(4-フェニルピペリジノ)ヘプチル)-N-メチルアミンまたはその塩(例、2塩酸塩)である第〔1〕項記載の剤、

- 〔14〕メラニン凝集ホルモンに起因する疾患の予防・治療剤である第〔1〕  
20 項記載の剤、

〔15〕肥満症の予防・治療剤である第〔1〕項記載の剤、

〔16〕摂食抑制剤である第〔1〕項記載の剤、

〔17〕式



- 25 〔式中、 $R^{23}$ はハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルコキシおよび $C_{1-6}$ アルキルから成る群から選ばれる置換基を有していてもよい $C_{7-16}$ アラルキルオキシ-カルボ

ニルアミノを有する $C_{1-6}$ アルキル基を； $P^4$ は $C_{1-3}$ アルキレン基を； $X^5$ はC  
H、 $C-OH$ またはNを； $Y^5$ は水素原子、ハロゲン原子または $C_{1-6}$ アルコキ  
シ基を； $R^{26}$ は水素原子または $C_{1-6}$ アルキル基を； $Y^6$ および $Y^7$ は同一また  
5 は異なって水素原子、ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アル  
キル基またはハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基を示す〕で表わ  
される化合物またはその塩あるいはそのプロドラッグ、

〔18〕 $R^{26}$ が水素原子である第〔17〕項記載の化合物、

〔19〕ベンジル 2-((2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)  
アミノ)-2-オキソエチルカルバメート (実施例1) またはその塩、

10 4-クロロベンジル 2-((2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)  
アミノ)-2-オキソエチルカルバメート (実施例57) またはその塩、

3-クロロベンジル 2-((2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)  
アミノ)-2-オキソエチルカルバメート (実施例58) またはその塩、

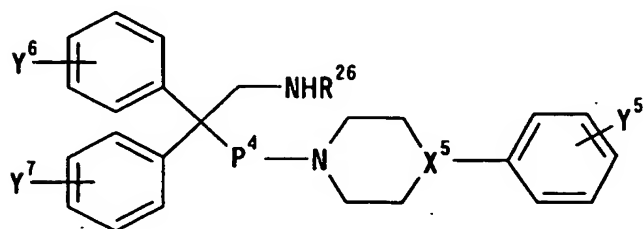
15 ベンジル 2-(N-(2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)-N-メチ  
ルアミノ)-2-オキソエチルカルバメート (実施例75) またはその塩、

ベンジル 2-((5-(4-(3-フルオロフェニル)ピペリジノ)-2,2-ジフェニルペンチ  
ル)アミノ)-2-オキソエチルカルバメート (実施例76) またはその塩、

ベンジル 2-((5-(4-(2-フルオロフェニル)ピペリジノ)-2,2-ジフェニルペンチ  
ル)アミノ)-2-オキソエチルカルバメート (実施例77) またはその塩、

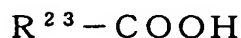
20 ベンジル 2-((5-(4-(2-メトキシフェニル)ピペリジノ)-2,2-ジフェニルペンチ  
ル)アミノ)-2-オキソエチルカルバメート (実施例80) またはその塩、または  
3-クロロベンジル 2-((2,2-ビス(4-クロロフェニル)-5-(4-フェニルピペリジ  
ノ)ペンチル)アミノ)-2-オキソエチルカルバメート (実施例103) またはそ  
の塩、

25 〔20〕式



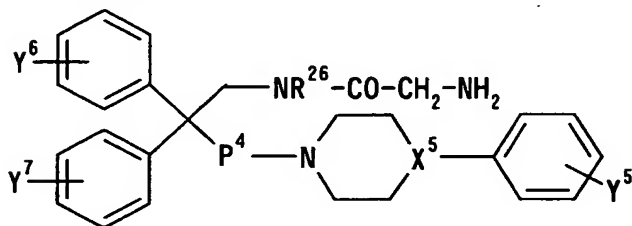


〔式中、各記号は第〔17〕項記載と同意義を示す〕で表される化合物またはその塩と式



〔式中、 $R^{23}$ は第〔17〕項記載と同意義を示す〕で表される有機酸の反応性誘導体とを反応させることを特徴とする第〔17〕項記載の化合物の製造法、

〔21〕式



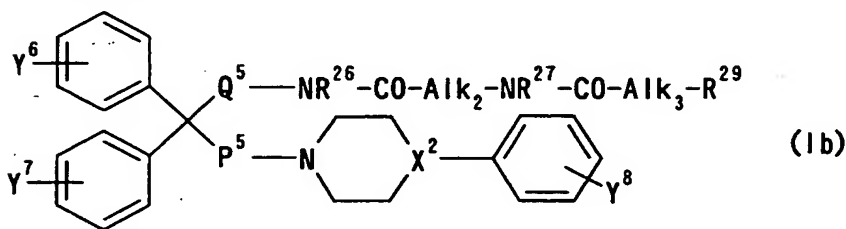
〔式中、各記号は第〔17〕項記載と同意義を示す〕で表される化合物またはその塩と式



〔式中、 $R^{32}$ は $C_{7-16}$ アラルキルオキシカルボニル基を、 $X$ は脱離基を示す〕で表される反応性誘導体とを反応させることを特徴とする第〔17〕項記載の化合物の製造法、

〔22〕第〔17〕項記載の化合物を含有してなる医薬、

〔23〕式



〔式中、 $R^{26}$ および $R^{27}$ は、同一または異なって、水素原子または $C_{1-6}$ アルキル基を； $Alk_2$ および $Alk_3$ は、同一または異なって、結合手または置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキレン基を； $R^{29}$ は置換基をそれぞれ有していてもよい① $C_{6-10}$ アリール基または②炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から成る群から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含む5ないし10員の芳香族複素環基を； $X^2$ は $CH$ 、 $C-OH$ または $N$ を； $P^5$ および $Q^5$ は同一または異なって $C_{1-6}$ アルキレン基を； $Y^6$ 、 $Y^7$ および $Y^8$ は同

一または異なって水素原子、ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基またはハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基を示す]で表わされる化合物またはその塩あるいはそのプロドラッグ、

[24]  $Alk_2$ および $Alk_3$ が同一または異なって、結合手、またはハロゲン原子、ヒドロキシ、アミノおよび $C_{6-10}$ アリールから成る群から選ばれる置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキレン基を； $R^{29}$ はニトロ、ハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルキル、ヒドロキシ、 $C_{1-6}$ アルコキシおよび $C_{6-10}$ アリールから成る群から選ばれる置換基を有していてもよい① $C_{6-10}$ アリール基または②炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から成る群から選ばれる  
10 1ないし3個のヘテロ原子を含む5ないし10員の芳香族複素環基である第[23]項記載の化合物、

[25]  $R^{29}$ が置換基を有していてもよいインドール-2-イルである第[23]項または第[24]項記載の化合物、

[26]  $R^{29}$ がハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルコキシおよびヒドロキシから選ばれる1または2個の置換基を有していてもよいインドール-2-イルである第[23]項または第[24]項記載の化合物、  
15

[27] N-(2-((2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)アミノ)-2-オキソエチル)インドール-2-カルボキサミド(実施例44)またはその塩、

20 N-(2-((2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)アミノ)-2-オキソエチル)-1-メチルインドール-2-カルボキサミド(実施例45)またはその塩、

5-クロロ-N-(2-((2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)アミノ)-2-オキソエチル)インドール-2-カルボキサミド(実施例47)またはその塩、  
25

N-(2-((2,2-ビス(4-クロロフェニル)-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)アミノ)-2-オキソエチル)インドール-2-カルボキサミド(実施例104)またはその塩、

N-(2-((2,2-ビス(4-クロロフェニル)-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)ア

- ミノ)-2-オキソエチル)-5-クロロインドール-2-カルボキサミド (実施例 105)  
) またはその塩、  
N-(2-((2,2-ビス(4-クロロフェニル)-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)ア  
ミノ)-2-オキソエチル)-1-メチルインドール-2-カルボキサミド (実施例 106)  
5 ) またはその塩、  
N-(2-((2,2-ビス(4-クロロフェニル)-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)ア  
ミノ)-2-オキソエチル)-5-フルオロインドール-2-カルボキサミド (実施例 107)  
7) またはその塩、  
N-(2-((2,2-ビス(4-クロロフェニル)-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)ア  
10 ミノ)-2-オキソエチル)-5-メトキシインドール-2-カルボキサミド (実施例 108)  
8) またはその塩、  
N-(2-((2,2-ビス(4-クロロフェニル)-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)ア  
ミノ)-2-オキソエチル)-5-ヒドロキシインドール-2-カルボキサミド (実施例 109)  
9) またはその塩、  
15 N-(2-((5-(4-(2-フルオロフェニル)ピペリジノ)-2,2-ジフェニルペンチル)ア  
ミノ)-2-オキソエチル)インドール-2-カルボキサミド (実施例 115) または  
その塩、  
N-(2-((5-(4-(2-フルオロフェニル)ピペリジノ)-2,2-ジフェニルペンチル)ア  
ミノ)-2-オキソエチル)-1-メチルインドール-2-カルボキサミド (実施例 116)  
20 ) またはその塩、  
5-クロロ-N-(2-((5-(4-(2-フルオロフェニル)ピペリジノ)-2,2-ジフェニルペン  
チル)アミノ)-2-オキソエチル)-1-メチルインドール-2-カルボキサミド (実  
施例 117) またはその塩、  
5-クロロ-N-(2-((5-(4-(2-フルオロフェニル)ピペリジノ)-2,2-ジフェニルペ  
ンチル)アミノ)-2-オキソエチル)インドール-2-カルボキサミド (実施例 118)  
25 ) またはその塩、  
N-(2-((2,2-ビス(4-クロロフェニル)-5-(4-(2-フルオロフェニル)ピペリジノ)  
)ペンチル)アミノ)-2-オキソエチル)-5-フルオロインドール-2-カルボキサミ  
ド (実施例 120) またはその塩、

N-(2-((2, 2-ビス(4-クロロフェニル)-5-(4-(2-フルオロフェニル)ピペリジノ)ペンチル)アミノ)-2-オキソエチル)-5-メトキシインドール-2-カルボキサミド (実施例 1 2 1) またはその塩、

N-(2-((2, 2-ビス(4-クロロフェニル)-5-(4-(2-フルオロフェニル)ピペリジノ)ペンチル)アミノ)-2-オキソエチル)インドール-2-カルボキサミド (実施例 1 2 2) またはその塩、

N-(2-((2, 2-ビス(4-フルオロフェニル)-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)アミノ)-2-オキソエチル)インドール-2-カルボキサミド (実施例 1 2 4) またはその塩、

N-(2-((2, 2-ビス(4-フルオロフェニル)-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)アミノ)-2-オキソエチル)-5-クロロインドール-2-カルボキサミド (実施例 1 2 5) またはその塩、

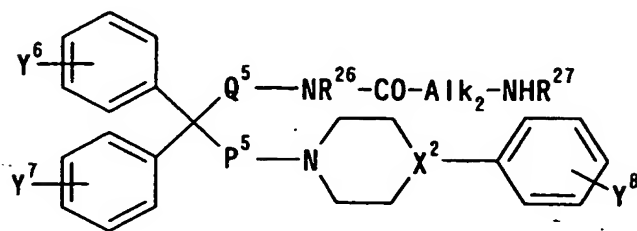
N-(2-((2, 2-ビス(4-フルオロフェニル)-5-(4-(2-メトキシフェニル)ピペリジノ)ペンチル)アミノ)-2-オキソエチル)インドール-2-カルボキサミド (実施例 1 2 7) またはその塩、

N-(2-((2, 2-ビス(4-フルオロフェニル)-5-(4-(2-メトキシフェニル)ピペリジノ)ペンチル)アミノ)-2-オキソエチル)-5-クロロインドール-2-カルボキサミド (実施例 1 2 8) またはその塩、

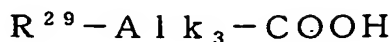
N-(2-((2, 2-ビス(4-フルオロフェニル)-5-(4-(2-フルオロフェニル)ピペリジノ)ペンチル)アミノ)-2-オキソエチル)インドール-2-カルボキサミド (実施例 1 3 0) またはその塩、または

N-(2-((2, 2-ビス(4-フルオロフェニル)-5-(4-(2-フルオロフェニル)ピペリジノ)ペンチル)アミノ)-2-オキソエチル)-5-クロロインドール-2-カルボキサミド (実施例 1 3 1) またはその塩、

[ 2 8 ] 式



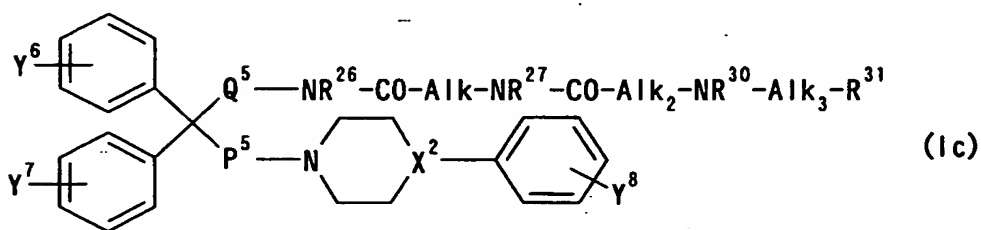
〔式中、各記号は第〔23〕項記載と同意義を示す〕で表される化合物またはその塩と式



〔式中、各記号は第〔23〕項記載と同意義を示す〕で表される有機酸の反応性誘導体とを反応させることを特徴とする第〔23〕項記載の化合物の製造法

〔29〕第〔23〕項記載の化合物を含有してなる医薬、

〔30〕式

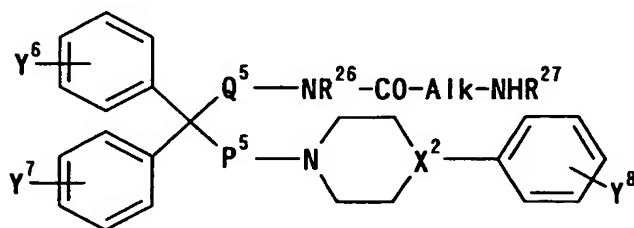


- 〔式中、 $R^{26}$  および  $R^{27}$  は、同一または異なって、水素原子または  $C_{1-6}$  アルキル基を； $R^{30}$  は水素原子、 $C_{1-6}$  アルキル基またはハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル-カルボニル基を； $Alk$  は置換基を有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキレン基を； $Alk_2$  および  $Alk_3$  は、同一または異なって、結合手または置換基を有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキレン基を； $R^{31}$  は置換基を有していてもよい  $C_{6-10}$  アリール基を； $X^2$  は  $CH$ 、 $C-OH$  または  $N$  を； $P^5$  および  $Q^5$  は同一または異なって  $C_{1-6}$  アルキレン基を； $Y^6$ 、 $Y^7$  および  $Y^8$  は同一または異なって水素原子、ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基またはハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルコキシ基を示す〕で表わされる化合物またはその塩あるいはそのプロドラッグ、
- 〔31〕 $Alk$  がハロゲン原子、ヒドロキシ、アミノおよび  $C_{6-10}$  アリールから成る群から選ばれる置換基を有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキレン基を； $Alk_2$  および  $Alk_3$  が同一または異なって、結合手、またはハロゲン原子、ヒドロキシ、アミノおよび  $C_{6-10}$  アリールから成る群から選ばれる置換基を有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキレン基を； $R^{31}$  がハロゲン原子、 $C_{1-6}$  アルキル、ヒドロキシ、 $C_{1-6}$  アルコキシおよび  $C_{6-10}$  アリールから成る群から選ばれる置換基を有していてもよい  $C_{6-10}$  アリール基である第〔30〕項記載の化合物、

〔32〕 N-(2-((2-((2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)アミノ)-2-オキソエチル)アミノ)-2-オキソエチル)-2,2,2-トリフルオロ-N-フェニルアセタミド (実施例51) またはその塩、

- 2-アニリノ-N-(2-((2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)アミノ)-2-オキソエチル)アセタミド (実施例59) またはその塩、または  
 5 2-(((ベンジルアミノ)カルボニル)アミノ)-N-(2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)アセタミド (実施例65) またはその塩、

〔33〕 式



- 10 〔式中、各記号は第〔30〕項記載と同意義を示す〕で表される化合物またはその塩と、

(1) Alk<sub>2</sub>が置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキレン基の場合は、式  
 R<sup>31</sup>-Alk<sub>3</sub>-NR<sup>30</sup>-Alk<sub>2</sub>-COOH

- 〔式中、各記号は第〔30〕項記載と同意義を示す〕で表される有機酸の反応  
 15 性誘導体と、

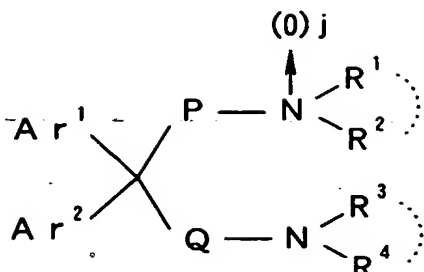
(2) Alk<sub>2</sub>が結合手の場合は、式

R<sup>31</sup>-Alk<sub>3</sub>-NR<sup>30</sup>-CO-X または R<sup>31</sup>-Alk<sub>3</sub>-NCO

〔式中、Xは脱離基を、他の記号は第〔30〕項記載と同意義を示す〕で表される反応性誘導体とを反応させることを特徴とする第〔30〕項記載の化合物  
 20 の製造法、

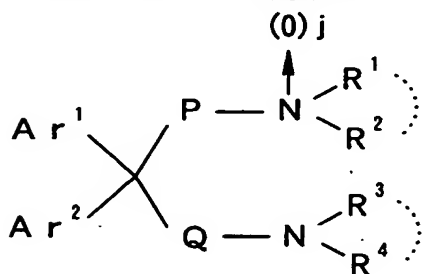
〔34〕 第〔30〕項記載の化合物を含有してなる医薬、

〔35〕 哺乳動物に対して、式



- 〔式中、 $Ar^1$  および  $Ar^2$  はそれぞれ置換基を有していてもよい芳香族基を、  
 P および Q はそれぞれ炭素鎖中にエーテル状酸素または硫黄を含んでいてもよく置換基を有していてもよい 2 価の脂肪族炭化水素基を、  
 5  $R^1$  および  $R^3$  はそれぞれ (i) 水素原子、(ii) アシル基または (iii) 置換基を有していてもよい炭化水素基を、  
 $R^2$  および  $R^4$  はそれぞれ (i) 水素原子、(ii) 置換基を有していてもよいアルキル基または (iii) 置換基を有していてもよいアルキルカルボニルを示し、 $R^1$  と  $R^2$  あるいは  $R^3$  と  $R^4$  は隣接する窒素原子と共に置換基を有していてもよい  
 10 単環性もしくは縮合含窒素複素環基を形成していてもよく、 $j$  は 0 または 1 を示す。〕で表される化合物またはその塩あるいはそのプロドラッグを有効量投与することを特徴とするメラニン凝集ホルモン拮抗方法、

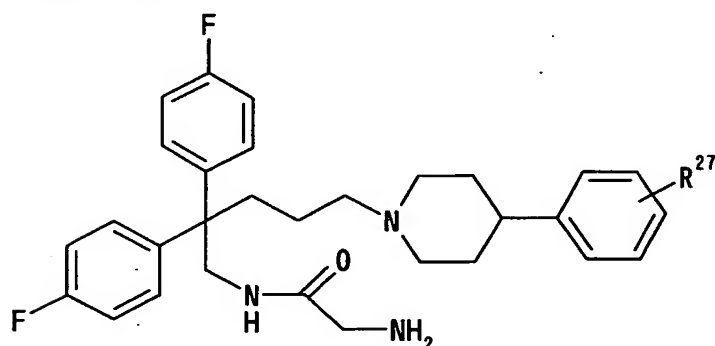
〔36〕メラニン凝集ホルモン拮抗剤を製造するための式



- 〔式中、 $Ar^1$  および  $Ar^2$  はそれぞれ置換基を有していてもよい芳香族基を、  
 P および Q はそれぞれ炭素鎖中にエーテル状酸素または硫黄を含んでいてもよく置換基を有していてもよい 2 価の脂肪族炭化水素基を、  
 15  $R^1$  および  $R^3$  はそれぞれ (i) 水素原子、(ii) アシル基または (iii) 置換基を有していてもよい炭化水素基を、  
 $R^2$  および  $R^4$  はそれぞれ (i) 水素原子、(ii) 置換基を有していてもよいアルキル基または (iii) 置換基を有していてもよいアルキルカルボニルを示し、 $R^1$  と  
 20

$R^2$  あるいは  $R^3$  と  $R^4$  は隣接する窒素原子と共に置換基を有していてもよい単環性もしくは縮合含窒素複素環基を形成していてもよく、 $j$  は 0 または 1 を示す。) で表される化合物またはその塩あるいはそのプロドラッグの使用、および

5   〔37〕式



〔式中、 $R^{27}$  は水素原子、ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基またはハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルコキシ基を示す。〕  
で表される化合物またはその塩を提供する。

10

発明を実施するための最良の形態

$Ar^1$  および  $Ar^2$  で表される「芳香族基」としては、例えば、芳香族炭化水素基、芳香族複素環基などが用いられ、特に、芳香族炭化水素基が好ましい。

15   該「芳香族炭化水素基」としては、例えば、炭素数が 6 ないし 14 個の単環式あるいは縮合多環式芳香族炭化水素基などが用いられ、具体的には、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、インデニル、アンズリルなどの  $C_{6-14}$  アリール基などが用いられ、特に、フェニルが汎用される。

20   該「芳香族複素環基」としては、例えば、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる好ましくは 1 種または 2 種のヘテロ原子を 1 個以上（例えば 1 ないし 4 個、好ましくは 1 ないし 3 個、さらに好ましくは 1 または 2 個）含む 5 ないし 14 員の単環性または縮合（例、2 環性、3 環性）芳香族複素環基などが用いられる。具体的には、チオフェン、ベンゾ〔b〕チオフェン、ベンゾ〔b〕フラン、ベンズイミダゾール、ベンズオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンズイソチアゾール、ナフト〔2, 3-b〕チオフェン、チアントレン



、フラン、イソインドリジン、キサントレン、フェノキサチン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、インドール、イソインドール、1H-インダゾール、プリン、4H-キノリジン、イソキノリン、キノリン、フタラジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、カルバゾール、 $\beta$ -カルボリン、フェナントリジン、アクリジン、フェナジン、イソチアゾール、フェノチアジン、イソオキサゾール、フラザン、フェノキサジン、イソクロマンなどの芳香族複素環あるいはこれらの環（好ましくは、前記した単環の複素環）が1個あるいは複数個（好ましくは1または2個、さらに好ましくは1個）の芳香環（例えば、上記した芳香族炭化水素基など、好ましくはベンゼン環等）と縮合して形成された縮合環から任意の水素原子を除いてできる1価の基などが用いられる。なかでも、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-キノリル、3-キノリル、4-キノリル、5-キノリル、8-キノリル、1-イソキノリル、3-イソキノリル、4-イソキノリル、5-イソキノリル、1-インドリル、2-インドリル、3-インドリル、2-ベンゾチアゾリル、2-ベンゾ〔b〕チエニル、ベンゾ〔b〕フラニル、2-チエニル、3-チエニルなどがあげられる。さらに好ましくは、2-チエニル、3-チエニル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-フリル、3-フリル、2-キノリル、ピラジニル、2-ピリミジニル、3-ピロリル、2-イミダゾリル、3-ピリダジニル、3-イソチアゾリル、3-イソオキサゾリル、1-イソキノリル、1-インドリル、2-インドリル、2-ベンゾチアゾリルなどの炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれた1ないし3個のヘテロ原子を含む5ないし10員の（単環式または2環式）芳香族複素環基などが用いられる。なかでも、2-チエニル、3-チエニル、2-ピリジル、4-ピリジルなどの炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1ないし3個（好ましくは、1個）のヘテロ原子を含む5または6員の芳香族複素環基などが汎用される。

$Ar^1$  および  $Ar^2$  で表される「芳香族基」が有していてもよい置換基としては、例えば、ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）； $C_{1-3}$ アルキレンジオキシ基（例えば、メチレンジオキシ、エチレンジオキシなど）

；ニトロ基；シアノ基；ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基；ハロゲン化されていてもよい $C_{3-6}$ シクロアルキル基；ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基；ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキルチオ基；ヒドロキシ基；アミノ基；モノ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ基（例えば、メチルアミノ、エチルアミノなど）；ジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ基（例えば、ジメチルアミノ、ジエチルアミノなど）；ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルアミノ基（例えば、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチリルアミノなど）；ホルミル基；ハロゲン原子または $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル基（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルなど）で置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル基（例えば、アセチル、プロピオニル、ブチリルなど）； $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルオキシ基（例えば、アセチルオキシ、プロピオニルオキシ、ブチリルオキシなど）；カルボキシ基； $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル基（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニルなど）；カルバモイル基； $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル基で置換されていてもよいモノ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイル基（例えば、メチルカルバモイル、エチルカルバモイルなど）； $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル基で置換されていてもよいジ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイル基（例えば、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイルなど）；スルホ基； $C_{1-6}$ アルキル-スルホニル基（例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニルなど）； $C_{1-6}$ アルキルスルフィニル基（例えば、メチルスルフィニル、エチルスルフィニルなど）； $C_{6-10}$ アリール基（例えばフェニル、ナフタレンなど）； $C_{6-10}$ アリールオキシ基（例えば、フェニルオキシ、ナフチルオキシなど）；ハロゲン化されていてもよい $C_{6-10}$ アリール-カルボニル基（例えば、ベンゾイル、ナフトイルなど）；ハロゲン化されていてもよい5ないし6員の複素環-カルボニル基〔好ましくは、炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1ないし2個のヘテロ原子を含有する5ないし6員の複素環-カルボニル基（例えば、ニコチノイル、イソニコチノイル、モルホリノカルボニルなど）〕； $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニルアミノ基（例えば、メトキシカルボニルアミノ、エトキシカルボニルアミノなど）； $C_{6-10}$ アリール-カルボニルアミノ基（例えばベンゾイ

ルアミノなど) ;  $C_{7-16}$  アラルキルオキシ-カルボニル基 (例えばベンジルオキシカルボニルなど) などが用いられる。

前記  $C_{6-10}$  アリール基および  $C_{6-10}$  アリールオキシ基は、それぞれハロゲン原子、 $C_{1-3}$  アルキレンジオキシ、ニトロ、シアノ、ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル、ハロゲン化されていてもよい  $C_{3-6}$  シクロアルキル、ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルコキシ、ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキルチオ、ヒドロキシ、アミノ、モノ- $C_{1-6}$  アルキルアミノ、ジ- $C_{1-6}$  アルキルアミノ、 $C_{1-6}$  アルキル-カルボニルアミノ、ホルミル、 $C_{1-6}$  アルキル-カルボニル、 $C_{1-6}$  アルキル-カルボニルオキシ、カルボキシル、 $C_{1-6}$  アルコキシ-カルボニル、カルバモイル、モノ- $C_{1-6}$  アルキル-カルバモイル、ジ- $C_{1-6}$  アルキル-カルバモイル、スルホ、 $C_{1-6}$  アルキルスルホニル、 $C_{1-6}$  アルキルスルフィニルなどから選ばれる 1 ないし 4 個の置換基を有していてもよい。

$Ar^1$  および  $Ar^2$  で表わされる「芳香族基」は、例えば、上記の中から選ばれた適切な置換基をその環上の置換可能な位置に 1 ないし 5 個、好ましくは 1 ないし 3 個有していてもよく、置換基数が 2 個以上の場合、これらの置換基は同一であっても異なってもよい。

本明細書中で用いられる「ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基」としては、例えば、1 ないし 5 個のハロゲン原子 (例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など) を有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基 (例えば、メチル、クロロメチル、ジフルオロメチル、トリクロロメチル、トリフルオロメチル、エチル、2-ブロモエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、ペンタフルオロエチル、プロピル、3, 3, 3-トリフルオロプロピル、イソプロピル、ブチル、4, 4, 4-トリフルオロブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、5, 5, 5-トリフルオロペンチル、ヘキシル、6, 6, 6-トリフルオロヘキシルなど) などが用いられる。

本明細書中で用いられる「ハロゲン化されていてもよい  $C_{3-6}$  シクロアルキル基」としては、例えば、1 ないし 4 個のハロゲン原子 (例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など) を有していてもよい  $C_{3-6}$  シクロアルキル基 (例えば、シク

ロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、2,2,3,3-テトラフルオロシクロペンチル、4-クロロシクロヘキシルなど)などが用いられる。

本明細書中で用いられる「ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基」としては、例えば、1ないし3個のハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)を有していてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基(例えばメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、エトキシ、2,2,2-トリフルオロエトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、4,4,4-トリフルオロブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシなど)などが用いられる。

本明細書中で用いられる「ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキルチオ基」としては、例えば、1ないし3個のハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキルチオ基(例えばメチルチオ、ジフルオロメチルチオ、トリフルオロメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、4,4,4-トリフルオロブチルチオ、ペンチルチオ、ヘキシルチオなど)などが用いられる。

$R^1$ および $R^3$ で表される「炭化水素基」としては、例えば、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、アリール基、アラルキル基などが用いられる。具体的には、例えば、以下のような炭素数1ないし16個の鎖状、分枝状または環状炭化水素基などが好ましい。

- a)  $C_{1-6}$ アルキル基(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシルなど)、
- b)  $C_{2-6}$ アルケニル基(例えば、ビニル、アリル、イソプロペニル、ブテニル、イソブテニル、sec-ブテニルなど)、
- c)  $C_{2-6}$ アルキニル基(例えば、プロパルギル、エチニル、ブチニル、1-ヘキシルなど)、
- d)  $C_{3-6}$ シクロアルキル基(例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなど)、該 $C_{3-6}$ シクロアルキル基は、1ないし3個の $C_{1-6}$ アルコキシ基(例えば、メトキシなど)を有していてもよいベンゼン環

と縮合していてもよい、

e)  $C_{6-14}$ アリール基（例えば、フェニル、トリル、キシリル、1-ナフチル、2-ナフチル、ビフェニル、2-インデニル、2-アンスリルなど）、特にフェニル基、

- 5 f)  $C_{7-16}$ アラルキル基（例えば、ベンジル、フェネチル、ジフェニルメチル、トリフェニルメチル、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチル、2-ジフェニルエチル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチル、5-フェニルペンチルなど）、特にベンジル基。

- $R^1$  および  $R^3$  で表される「炭化水素基」が有していてもよい置換基としては、例えば、ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、 $C_{1-3}$  アルキレンジオキシ基（例えば、メチレンジオキシ、エチレンジオキシなど）、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基、ハロゲン化されていてもよい  $C_{3-6}$  シクロアルキル基、ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルコキシ基、ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキルチオ基、ヒドロキシ
- 10 基、アミノ基、モノ- $C_{1-6}$  アルキルアミノ基（例えば、メチルアミノ、エチルアミノなど）、ジ- $C_{1-6}$  アルキルアミノ基（例えば、ジメチルアミノ、ジエチルアミノなど）、 $C_{1-6}$  アルキル-カルボニルアミノ基（例えば、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチリルアミノなど）、ホルミル基、 $C_{1-6}$  アルキル-カルボニル基（例えば、アセチル、プロピオニル、ブチリルなど）、 $C_{1-6}$  アルキル-カルボニルオキシ基（例えば、アセチルオキシ、プロピオニルオキシ、ブチリルオキシなど）、カルボキシル基、 $C_{1-6}$  アルコキシ-カルボニル基（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニルなど）、カルバモイル基、モノ- $C_{1-6}$  アルキル-カルバモイル基（例えば、メチルカルバモイル、エチルカルバモイルなど）、ジ- $C_{1-6}$  アル
- 15 キル-カルバモイル基（例えば、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイルなど）、スルホ基、 $C_{1-6}$  アルキルスルホニル基（例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニルなど）、 $C_{1-6}$  アルキルスルフィニル基（例えば、メチルスルフィニル、エチルスルフィニルなど）、 $C_{6-10}$  アリール基（例えば、フェニル、ナフチルなど）、 $C_{6-10}$  アリールオキシ基（例えば、フェニルオキシ、ナフチル
- 20
- 25

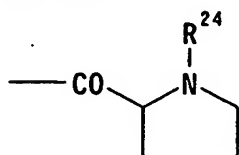
オキシなど)、5ないし7員の複素環基〔例えば、炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から成る群から選ばれた1ないし3個のヘテロ原子を含む5ないし7員の複素環基(例えば1-, 2-または3-ピロリジニル、2-または4-イミダゾリジニル、2-, 3-または4-ピラゾリジニル、1-, 2-, 3-または4-ピペリジニル、1-または2-ピペラジニル、モルホリニル、2-チエニル、3-チエニル、2-ピリジニル、4-ピリジニル、2-フリル、3-フリル、ピラジニル、2-ピリミジニル、3-ピロリル、2-イミダゾリル、3-ピリダジニル、3-イソチアゾリル、3-イソオキサゾリルなど)またはその縮合環基(例えばベンゼン環との縮合環基など)〕、ジ- $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルアミノ基、スルファモイル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニルアミノ基(例えば、メトキシカルボニルアミノ、エトキシカルボニルアミノ、プロポキシカルボニルアミノ、ブトキシカルボニルアミノ、tert-ブトキシカルボニルアミノなど)、 $C_{7-16}$ アラルキルオキシ-カルボニルアミノ基(例えば、ベンジルオキシカルボニルアミノなど)、 $C_{7-16}$ アラルキルオキシ基(例えば、ベンジルオキシなど)、 $C_{6-10}$ アリール-カルボニル基(例えば、ベンゾイルなど)、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルオキシ基(例えば、アセトキシなど)、 $C_{6-10}$ アリール-カルボニルアミノ基(例えば、ベンゾイルアミノなど)、 $C_{6-10}$ アリール-カルバモイル基(例えば、フェニルカルバモイルなど)などが用いられる。

上記 $C_{6-10}$ アリール基、 $C_{6-10}$ アリールオキシ基および5ないし7員の複素環基は、ハロゲン原子、 $C_{1-3}$ アルキレンジオキシ、ニトロ、シアノ、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル、ハロゲン化されていてもよい $C_{3-6}$ シクロアルキル、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキルチオ、ヒドロキシ、アミノ、モノ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ、ジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルアミノ、ホルミル、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルオキシ、カルボキシル、 $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル、カルバモイル、モノ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイル、ジ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイル、スルホ、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル、 $C_{1-6}$ アルキルスルフィニルなどから選ばれる1ないし4個の置換基を有していてもよい。

$R^1$  および  $R^3$  で表される「炭化水素基」は、例えば、上記の中から選ばれた適切な置換基を、炭化水素基の置換可能な位置に1ないし5個、好ましくは1ないし3個有していてもよく、置換基数が2個以上の場合、これらの置換基は同一であっても異なってもよい。

- 5  $R^1$  および  $R^3$  で表される「アシル基」としては、例えば、 $-\text{CO}-R^a$ 、 $-\text{CONR}^a R^b$ 、 $-\text{SO}-R^a$ 、 $-\text{SO}_2-R^a$ 、 $-\text{CONR}^a R^b$ 、 $-\text{COO}-R^a$ 、 $-(\text{C}=\text{S})\text{O}-R^a$ 、 $-(\text{C}=\text{S})\text{NR}^a R^b$ 、 $-\text{SONR}^a R^b$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^a R^b$ 、 $-\text{SO}-\text{O}-R^a$ 、 $-\text{SO}_2-\text{O}-R^a$  ( $R^a$ は水素原子、カルボキシル基、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基または $\text{C}_{1-6}$ アルコキシカルボニル基を示し、 $R^b$ は水素原子または $\text{C}_{1-6}$ アルキル基を示す)などで表わされる基が用いられる。特に、 $-\text{CO}-R^a$ 、 $-\text{CONH}-R^a$ などが好ましい。
- 10 また、 $R^3$  で表される「アシル基」としては、

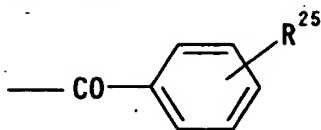
(xvi)式



15

[ $R^{24}$ は水素原子または $\text{C}_{7-16}$ アラルキルオキシカルボニル基(例、ベンジルオキシカルボニル)を示す]で表される基；

(xvii)式



- 20 [ $R^{25}$ は水素原子、 $\text{C}_{6-10}$ アリール基(例、フェニル)、 $\text{C}_{7-16}$ アラルキルオキシ基(例、ベンジルオキシ)、 $\text{C}_{6-10}$ アリールオキシ基(例、フェノキシ)、ハロゲン原子(例、臭素)、 $\text{C}_{6-10}$ アリールカルボニルアミノ基(例、ベンゾイルアミノ)または $\text{C}_{6-10}$ アリールカルバモイル基(例、フェニルカルバモイル)を示す]で表される基；

- 25 (xviii)式  $-\text{CO}-\text{Alk}-\text{NR}^{27}-\text{CO}-\text{Alk}_2-\text{O}-\text{Alk}_3-\text{R}^{28}$

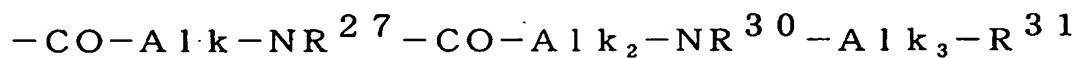
[Alkは置換基(例、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アミノ基、 $\text{C}_{6-10}$ アリー

ル基（例、フェニル）などを有していてもよい $C_{1-6}$ アルキレン基を； $R^{27}$ は水素原子または $C_{1-6}$ アルキル基を； $Alk_2$ および $Alk_3$ は、同一または異なって、結合手または置換基（例、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アミノ基、 $C_{6-10}$ アリール基（例、フェニル）など）を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキレン基を； $R^{28}$ は置換基（例、ニトロ基、ハロゲン原子（例、フッ素、塩素）、 $C_{1-6}$ アルキル基（例、メチル）、ヒドロキシ基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基（例、メトキシ）、 $C_{6-10}$ アリール基（例、フェニル）など）を有していてもよい $C_{6-10}$ アリール基（例、フェニル）または水素原子を示す]で表される基；

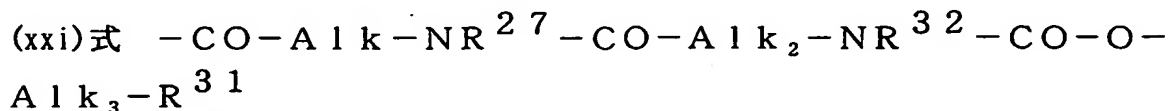


10 [  $Alk_2$ 、 $Alk_3$ および $R^{27}$ は前記と同意義を； $R^{29}$ は置換基（例、ニトロ基、ハロゲン原子（例、フッ素、塩素）、 $C_{1-6}$ アルキル基（例、メチル）、ヒドロキシ基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基（例、メトキシ）、 $C_{6-10}$ アリール基（例、フェニル）など）をそれぞれ有していてもよい① $C_{6-10}$ アリール基（例、フェニル、ナフチル）または②炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から成る群から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含む5ないし10員の芳香族複素環基（例、インドリル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ピロリル）を示す]で表される基；

(xx)式



20 [  $Alk$ 、 $R^{27}$ 、 $Alk_2$ 、 $Alk_3$ は前記と同意義を； $R^{30}$ は水素原子、 $C_{1-6}$ アルキル基（例、メチル）またはハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル基（例、トリフルオロメチルカルボニル）を； $R^{31}$ は置換基（例、ハロゲン原子（例、フッ素、塩素）、 $C_{1-6}$ アルキル基（例、メチル）、ヒドロキシ基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{6-10}$ アリール基（例、フェニル）など）を有していてもよい $C_{6-10}$ アリール基（例、フェニル）を示す]で表される基；



25 [  $Alk$ 、 $R^{27}$ 、 $Alk_2$ 、 $Alk_3$ および $R^{31}$ 前記と同意義を； $R^{32}$ は前記 $R^{27}$ と同意義を示す]で表される基；



(xxii)式  $-\text{CO}-\text{Alk}-\text{CO}-\text{NR}^{27}-\text{Alk}_2-\text{R}^{31}$

[Alk、 $\text{R}^{27}$ 、 $\text{Alk}_2$ および $\text{R}^{31}$ は前記と同意義を示す] で表される基

;

(xxiii)式  $-\text{CO}-\text{Alk}-\text{O}-\text{CO}-\text{O}-\text{Alk}_2-\text{R}^{31}$

5 [Alk、 $\text{Alk}_2$ および $\text{R}^{31}$ は前記と同意義を示す] で表される基なども挙げられる。

前記 $\text{R}^a$ で表わされる「置換基を有していてもよい炭化水素基」としては、前記した $\text{R}^1$ および $\text{R}^3$ で表される「置換基を有していてもよい炭化水素基」と同様のものが用いられる。

10  $\text{R}^a$ で表わされる「複素環基」としては、例えば、炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から成る群から選ばれた1種または2種、好ましくは、1個ないし4個のヘテロ原子を含む5ないし10員の(単環式または2環式)複素環基(例えば、1-, 2-または3-ピロリジニル、2-または4-イミダゾリジニル、2-, 3-または4-ピラゾリジニル、1-, 2-, 3-または4-  
15 ピペリジニル、1-または2-ピペラジニル、モルホリニルなどの非芳香族複素環基、2-チエニル、3-チエニル、2-ピリジニル、4-ピリジニル、2-フリル、3-フリル、4-キノリル、8-キノリル、4-イソキノリル、ピラジニル、2-ピリミジニル、3-ピロリル、2-イミダゾリル、3-ピリダジニル、3-イソチアゾリル、3-イソオキサゾリル、1-インドリル、2-イソインドリルな  
20 どの芳香族複素環基など)などが用いられる。なかでも、1-, 2-, 3-または4-ピペリジニル、1-または2-ピペラジニルなどの非芳香族複素環基が好ましく、特に、1-または4-ピペリジニル、1-ピペラジニルなどが好適である。

該「複素環基」が有していてもよい置換基としては、例えば、(i) 前記 $\text{Ar}^1$ および $\text{Ar}^2$ で表される「芳香族基」が有していてもよい置換基、(ii) 前記  
25  $\text{R}^1$ および $\text{R}^3$ で表される「置換基を有していてもよい炭化水素基」、(iii) オキシ基、(iv) チオキシ基などが用いられる。

$\text{R}^b$ で表される「 $\text{C}_{1-6}$ アルキル基」としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシルなどの直鎖状または分枝状の $\text{C}_{1-6}$ アルキル基が用いられる。

$R^2$  および  $R^4$  で表される「アルキル基」としては、例えば、炭素数 1 ないし 6 個の直鎖状または分枝状のアルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシルなど）などが用いられる。

- 5    該「アルキル基」が有していてもよい置換基としては、例えば、前記  $R^1$  および  $R^3$  で表される「炭化水素基」が有していてもよい置換基と同様のものなどが用いられる。

$R^2$  および  $R^4$  で表される「アルキルカルボニル基」としては、例えば、低級アルキルカルボニル基などが用いられ、具体的には、ホルミル、メチルカルボニル、エチルカルボニル、プロピルカルボニル、ブチルカルボニルなどの  $C_{1-6}$  アルキルカルボニル基などが好ましい。

該「アルキルカルボニル基」の置換基としては、例えば、前記  $R^1$  および  $R^3$  で表される「炭化水素基」が有していてもよい置換基と同様のものなどが用いられる。

- 15    前記  $Alk$ 、 $Alk_2$  および  $Alk_3$  で示される  $C_{1-6}$  アルキレン基としては、例えば後述の  $P$  または  $Q$  として例示するものが挙げられる。

$P$  および  $Q$  で表される「炭素鎖中にエーテル状の酸素または硫黄を含んでいてもよい 2 価の脂肪族炭化水素基」における「2 価の脂肪族炭化水素基」としては、例えば、飽和または不飽和の脂肪族炭化水素の同一または異なった炭素原子に結合する水素原子を 1 個ずつ取り除いてできる 2 価の基などを示し、なかでも炭素数が 6 以下のものが好ましい。具体的には、

- (i) アルキレン基（例えば、 $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-(CH_2)_4-$ 、 $-CH_2-CH(CH_3)-CH_2-$ 、 $-(CH_2)_5-$ 、 $-CH_2-CH(CH_3)-CH_2-CH_2-$ 、 $-(CH_2)_6-$  など）、
- 25    (ii) アルケニレン基（例えば、 $-CH=CH-$ 、 $-CH=C(CH_3)-$ 、 $-CH_2-CH=CH-$ 、 $-CH_2-CH=CH-CH_2-$  など）、
- (iii) アルキニレン基（例えば、 $-C\equiv C-$ 、 $-CH_2-C\equiv C-$ 、 $-CH_2-C\equiv C-CH_2-$  など）などが用いられる。好ましくは、 $C_{1-6}$  アルキレン基（例えば、メチレン、エチレン、プロピレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペン

タメチレンなど)、 $C_{2-6}$ アルケニレン基(例えば、ビニレン、プロペニレンなど)、 $C_{2-6}$ アルキニレン基(例えば、エチニレン、プロピニレンなど)などが汎用される。さらに好ましくは $C_{2-6}$ アルキレン基である。

該「2価の脂肪族炭化水素基」は、さらに炭素鎖中にエーテル状の酸素または硫黄を含んでいてもよく、オキソ基やチオキソ基で置換されていてもよい。

具体的には、例えば、 $-CH_2-O-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-O-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-CH_2-O-CH_2-$ 、 $-CH_2-S-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-S-CH_2-$ 、 $-CH_2-S-CH_2-S-CH_2-$ などが用いられる。

$R^1$ と $R^2$ 、および $R^3$ と $R^4$ が隣接する窒素原子と共に形成する「置換基を有していてもよい単環性もしくは縮合含窒素複素環基」における「単環性もしくは縮合含窒素複素環基」としては、結合部分の窒素原子以外のヘテロ原子として、例えば、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれた1または2種、好ましくは1ないし3個を含んでいてもよい単環性もしくは縮合の3ないし9員、好ましくは5ないし7員の含窒素複素環基(例えば、ピロリジル、ピペリジル、ピペラジルなど)などが用いられる。

該「単環性もしくは縮合含窒素複素環基」が有していてもよい置換基としては、例えば、前記 $Ar^1$ および $Ar^2$ が有していてもよい置換基と同様のものなどが用いられる。

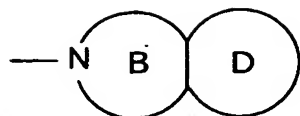
該「置換基を有していてもよい単環性もしくは縮合含窒素複素環基」としては、例えば

(i) 式



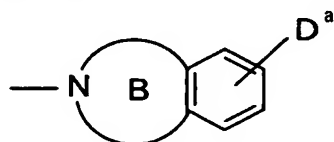
(式中、A環は1または2個のヒドロキシ基またはオキソ基で置換されていてもよい4ないし8員環；Vは式  $>O$ 、 $>C=O$ 、 $>C(W)-W^a$ または $>N-W$ で表わされる基(Wは水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を、 $W^a$ は水素原子、ヒドロキシ基または $C_{1-6}$ アルキル基を示す)を示す)で表わされる基、

(ii) 式



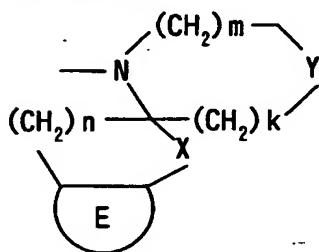
(式中、B環は1または2個のオキソ基または1ないし5個の $C_{1-6}$ アルキル基で置換されていてもよい単環性または2環性の4ないし12員環を、D環は置換基を有していてもよい4ないし12員芳香環を示す) で表わされる基、好ましくは、式

5 は、式



(式中、B環は1または2個のオキソ基または1ないし5個の $C_{1-6}$ アルキル基で置換されていてもよい単環性または2環性の4ないし12員環を、 $D^a$ はハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、 $C_{1-6}$ アルキル基(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピルなど)、 $C_{1-6}$ アルコキシ基(例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシなど)、 $C_{1-3}$ アルキレンジオキシ基(例えば、メチレンジオキシ、エチレンジオキシなど)、ニトロ基、アミノ基または $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル基(例えば、アセチル、プロピオニルなど)を示す) で表わされる基、

15 (iii) 式

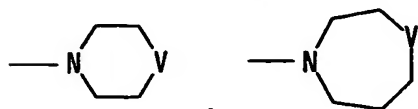


(式中、E環は置換基を有していてもよい4ないし12員芳香環を、Xは $-CH_2-$ 、 $-CO-$ または $-CH(OH)-$ を、Yは $-CH_2-$ 、 $-O-$ または $-NW^b-$ ( $W^b$ は水素原子または置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基を示す)を、kおよびmはそれぞれ0ないし4の整数を、かつ $k+m$ は1ないし4の整数を、nは1ないし3の整数を示す) で表わされる基、または

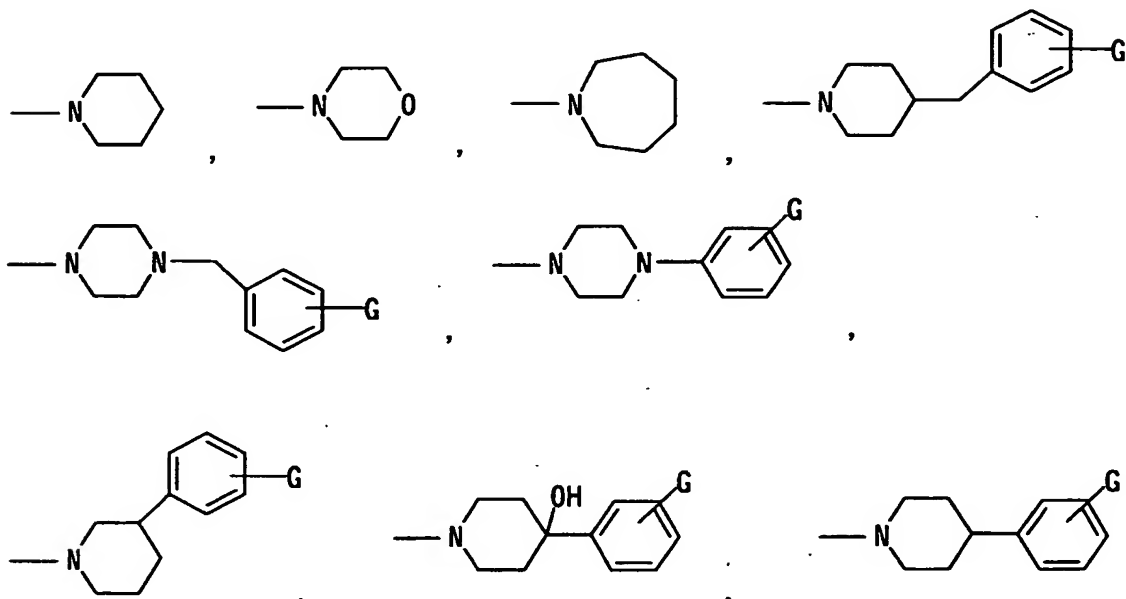
(iv) 置換基を有していてもよい含窒素芳香族複素環基などが用いられ、上記の中では、例えば (i)、(ii) または (iii) などが好ましく、さらに (i) また

は (iii) などが好ましい。特に (iii) が好ましい。

Aで表される「1または2個のヒドロキシ基またはオキソ基で置換されているもよい4ないし8員環」としては、例えば、式



5 (Vは前記と同意義を示す) で表される基、好ましくは、式



(Vは前記と同意義を、Gはハロゲン原子 (例、フッ素、塩素など)、 $C_{1-6}$ アルキル基 (例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピルなど)、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基 (例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、トリフルオロメチルなど)、水素原子、シアノ基などを示す) などが汎用される。

Gは、好ましくは、フッ素、塩素などのハロゲン原子；メチル、エチル、プロピル、イソプロピルなどの $C_{1-6}$ アルキル基；メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシなどの $C_{1-6}$ アルコキシ基などである。

15 Wで表される「置換基を有していてもよい炭化水素基」としては、例えば、前記した $R^1$ および $R^3$ で表される「置換基を有していてもよい炭化水素基」と同様のものなどが用いられ、特に、 $C_{6-14}$ アリール基 (例えば、フェニルなど)、 $C_{7-16}$ アラルキル基 (例えば、ベンジルなど) などが好ましい。

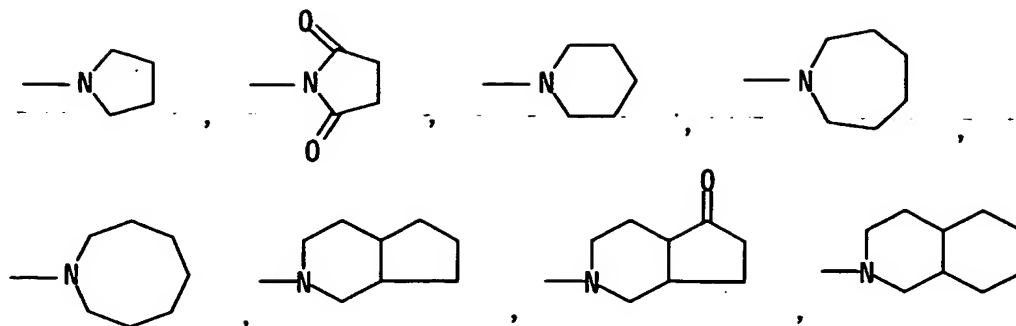
この炭化水素基が有していてもよい置換基としては、例えば、前記した $R^1$ および $R^3$ で表される「炭化水素基」が有していてもよい置換基と同様のものなどが挙げられる。

Wで表される「複素環基」としては、例えば、炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれた1種または2種、好ましくは1個ないし4個のヘテロ原子を含む5ないし10員の（単環式または2環式）複素環基などが用いられる。具体的には、1-, 2-または3-ピロリジニル、2-または4-イミダゾリジニル、2-, 3-または4-ピラゾリジニル、1-, 2-, 3-または4-ピペリジニル、1-または2-ピペラジニル、モルホリニル、2-チエニル、3-チエニル、2-ピリジニル、4-ピリジニル、2-フリル、3-フリル、4-キノリル、8-キノリル、4-イソキノリル、ピラジニル、2-ピリミジニル、3-ピロリル、2-イミダゾリル、3-ピリダジニル、3-イソチアゾリル、3-イソオキサゾリル、1-インドリル、2-イソインドリルなどが挙げられ、なかでも芳香族のものが好ましい。特に、例えば炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれた1ないし3個のヘテロ原子を含む5または6員の芳香族複素環基（例えば、2-チエニル、3-チエニル、2-ピリジニル、4-ピリジニルなど）などが好ましい。

該「複素環基」が有していてもよい置換基としては、例えば、前記 $A_r^1$ および $A_r^2$ で表される「置換基を有していてもよい芳香族基」が有していてもよい置換基と同様のものなどが同様の個数用いられる。

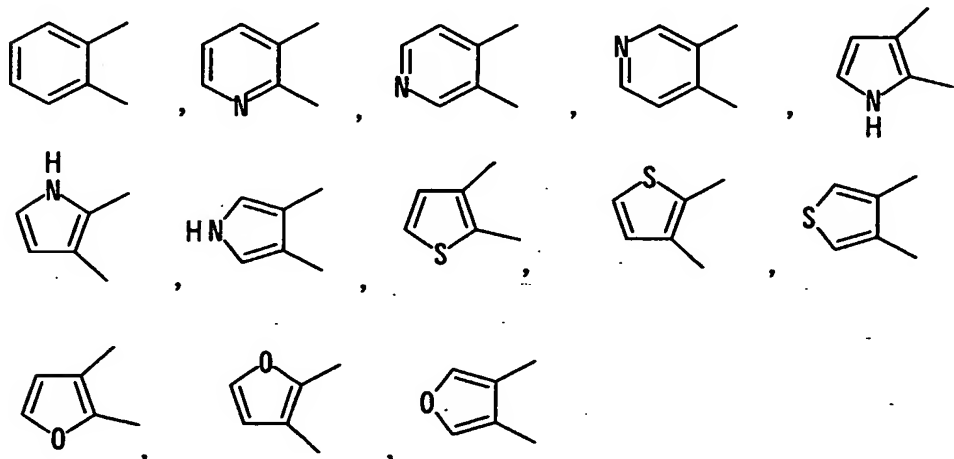
$W^a$ で示される $C_{1-6}$ アルキル基としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシルなどが挙げられる。 $W^a$ は好ましくは水素原子またはヒドロキシ基である。

Bで表される「1または2個のオキソ基または1ないし5個の $C_{1-6}$ アルキル基で置換されていてもよい単環性または2環性の4ないし12員環」としては、例えば



などが用いられる。

DおよびEで表される「4ないし12員芳香環」としては、例えば、ベンゼン環、ナフタレン環、4ないし12員（好ましくは、5ないし10員）の芳香族複素環（例えば、炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれた1ないし3個のヘテロ原子を含む環、具体的には、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、チオフェン、フラン、チアゾール、イソチアゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、キノリン、イソキノリン、インドール、イソインドール環など）などが用いられ、具体的には、



などが好ましい。D環としては、例えば、ベンゼン環、ピリジン環が好ましく、特にベンゼン環が汎用される。E環としては、例えばベンゼン環が好ましい。

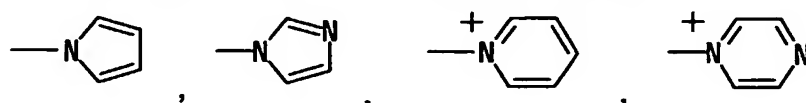
該「4ないし12員芳香環」が有していてもよい置換基としては、例えば、前  
15 記Ar<sup>1</sup>およびAr<sup>2</sup>で表される「芳香族基」が有していてもよい置換基と同様  
のものが同様の個数用いられる。

W<sup>b</sup>で示される「C<sub>1-6</sub>アルキル基」としては、例えば、メチル、エチル、プ

ロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシルなどが用いられる。

該「C<sub>1-6</sub>アルキル基」が有していてもよい置換基としては、例えば、1～3個のハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン化されていてもよいC<sub>3-6</sub>シクロアルキル基、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシ基、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキルチオ基、ヒドロキシ基、アミノ基、モノ-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基、ジ-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基、C<sub>1-6</sub>アルキル-カルボニルアミノ基（例えば、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチリルアミノなど）、カルボキシ基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ-カルボニル基、カルバモイル基、モノ-C<sub>1-6</sub>アルキル-カルバモイル基、ジ-C<sub>1-6</sub>アルキル-カルバモイル基、スルホ基、C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニル基、C<sub>1-6</sub>アルキルスルフィニル基、C<sub>6-10</sub>アリール基、C<sub>6-10</sub>アリールオキシ基および5または6員複素環基（例、チエニル、フリル、ピリジルなど）などが用いられる。

該「含窒素芳香族複素環基」としては、例えば、炭素原子以外に1個の窒素原子を含み、さらに窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれた1種または2種、好ましくは、1ないし3個のヘテロ原子を含んでいてもよい5ないし10員の（単環式または2環式）芳香族複素環基などが用いられる。具体的には、

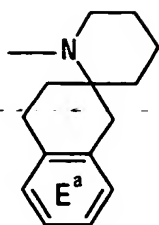


などが挙げられる。カウンターイオンを必要とする場合、例えば、ハロゲンイオン（例えば、塩素イオン、臭素イオン、ヨウ素イオンなど）などが用いられる。

該「含窒素芳香族複素環基」が有していてもよい置換基としては、例えば前記Ar<sup>1</sup>およびAr<sup>2</sup>で表される「芳香族基」が有していてもよい置換基と同様のものが用いられる。

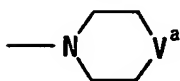
前記した中でも、R<sup>1</sup>とR<sup>2</sup>あるいはR<sup>3</sup>とR<sup>4</sup>が隣接する窒素原子と共に形成する置換基を有していてもよい単環性もしくは縮合含窒素複素環基としては、例えば、(i) 式





(式中、 $E^a$  環は置換基を有していてもよいベンゼン環を示し、好ましくは、例えば、ハロゲン原子、 $C_{1-3}$ アルキレンジオキシ基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、ハロゲン化されていてもよい $C_{3-6}$ シクロアルキル基、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキルチオ基、ヒドロキシ基、アミノ基、モノ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ基、ジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ基、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルアミノ基、ホルミル基、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル基、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルオキシ基、カルボキシ基、 $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル基、カルバモイル基、モノ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイル基、ジ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイル基、スルホ基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基、 $C_{1-6}$ アルキルスルフィニル基、 $C_{6-10}$ アリール基および $C_{6-10}$ アリールオキシ基から成る群から選ばれた1ないし4個の置換基を有していてもよいベンゼン環などである) で表わされる基、または

(ii) 式



(式中、 $V^a$ は式  $>C(W)-W^a$  または  $>N-W$  で表わされる基 ( $W$ は (a) 水素原子; (b) ハロゲン原子、 $C_{1-3}$ アルキレンジオキシ基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、ハロゲン化されていてもよい $C_{3-6}$ シクロアルキル基、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキルチオ基、ヒドロキシ基、アミノ基、モノ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ基、ジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ基、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルアミノ基、ホルミル基、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル基、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルオキシ基、カルボキシ基、 $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル基、カルバモイル基、モノ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイル基、ジ- $C_{1-6}$ アル

キルーカルバモイル基、スルホ基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基、 $C_{1-6}$ アルキルスルフィニル基および5ないし7員の複素環基（例、チエニル、フリル、ピリジルなど）から選ばれる置換基をそれぞれ1ないし5個有していてもよい① $C_{1-6}$ アルキル基、② $C_{2-6}$ アルケニル基、③ $C_{2-6}$ アルキニル基、④ $C_{3-6}$ シクロアルキル基、⑤ $C_{6-14}$ アリール基または⑥ $C_{7-16}$ アラルキル基；または（c）ハロゲン原子、 $C_{1-3}$ アルキレンジオキシ基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、ハロゲン化されていてもよい $C_{3-6}$ シクロアルキル基、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキルチオ基、ヒドロキシ基、アミノ基、モノ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ基、ジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ基、 $C_{1-6}$ アルキルーカルボニルアミノ基、ホルミル基、 $C_{1-6}$ アルキルーカルボニル基、 $C_{1-6}$ アルキルーカルボニルオキシ基、カルボキシ基、 $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル基、カルバモイル基、モノ- $C_{1-6}$ アルキルーカルバモイル基、ジ- $C_{1-6}$ アルキルーカルバモイル基、スルホ基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基、 $C_{1-6}$ アルキルスルフィニル基、 $C_{6-10}$ アリール基および $C_{6-10}$ アリールオキシ基から成る群から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい、炭素原子以外に窒素、酸素および硫黄から成る群から選ばれた1ないし4個のヘテロ原子を含む5ないし10員複素環基を； $W^a$ は水素原子、ヒドロキシ基または $C_{1-6}$ アルキル基を示す）で表わされる基などが好ましい。

Wとしては、例えば、ハロゲン原子、シアノ基、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基からなる群から選ばれる置換基をそれぞれ1または2個有していてもよい $C_{6-14}$ アリール基または $C_{7-16}$ アラルキル基などが好ましい。とりわけ、ハロゲン原子またはハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基で置換されていてもよいフェニル基などが好ましい。

前記した中でも、 $Ar^1$ および $Ar^2$ で表される芳香族基としては、それぞれ $C_{6-10}$ アリール基（例えば、フェニル基など）または炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含む5ないし10員の（単環式または2環式）芳香族複素環基（特に、チエニル基）などが好

ましく、特に、 $C_{6-10}$ アリール基（例えば、フェニル基など）が好適である。

$Ar^1$  および  $Ar^2$  としては、例えば、ハロゲン原子、メチレンジオキシ基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{3-6}$  シクロアルキル基、ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルコキシ基、ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキルチオ基、ヒドロキシ基、アミノ基、モノ- $C_{1-6}$  アルキルアミノ基、ジ- $C_{1-6}$  アルキルアミノ基、ホルミル基、 $C_{1-6}$  アルキル-カルボニル基、 $C_{1-6}$  アルキル-カルボニルオキシ基、カルボキシル基、 $C_{1-6}$  アルコキシ-カルボニル基、カルバモイル基、モノ- $C_{1-6}$  アルキル-カルバモイル基、ジ- $C_{1-6}$  アルキル-カルバモイル基、スルホ基、 $C_{1-6}$  アルキルスルホニル基、フェニル基およびフェニルオキシ基から成る群から選ばれた 1 ないし 3 個の置換基を有していてもよい (i)  $C_{6-14}$  アリール基（特に、フェニル基）または (ii) 炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる 1 ないし 3 個のヘテロ原子を含む 5 ないし 10 員の（単環式または 2 環式）芳香族複素環基（特に、チエニル基）などが好ましく、なかでも、(i) ハロゲン原子、 $C_{1-6}$  アルコキシ基およびハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基から選ばれる置換基を有していてもよいフェニル基または (ii) 炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる 1 ないし 3 個のヘテロ原子を含む 5 または 6 員の芳香族複素環基（特に、チエニル基）が好ましい。

$Ar^1$  および  $Ar^2$  は、さらに好ましくは、ハロゲン原子、 $C_{1-6}$  アルコキシ基およびハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基から選ばれる置換基を有していてもよいフェニル基であり、特に好ましくは、ハロゲン原子または  $C_{1-6}$  アルコキシ基で置換されていてもよいフェニル基が好適である。

P および Q としては、それぞれ炭素鎖中にエーテル状酸素または硫黄を含んでもよい  $C_{1-6}$  アルキレン基または  $C_{2-6}$  アルケニレン基などが好ましく、なかでも、 $C_{1-6}$  アルキレン基または  $C_{2-6}$  アルケニレン基が好ましく、特に、 $C_{1-6}$  アルキレン基（例えば、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレンなど）が汎用される。

また、P としては、 $C_{3-5}$  アルキレン基（例えば、トリメチレン、テトラメチレンなど）などが好ましく、特に、トリメチレンまたはテトラメチレンが好まし

い。

Qとしては、 $C_{1-3}$ アルキレン基（例えば、メチレン、エチレン、トリメチレン）などが好ましく、特に、メチレンが好ましい。

$R^1$ で表わされるアシル基としては、 $-CO-R^a$ または $-CONH-R^a$ （ $R^a$ は前記と同意義を示す）で表わされる基などが好ましい。

$R^1$ および $R^a$ で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」としては、例えば、ハロゲン原子、 $C_{1-3}$ アルキレンジオキシ基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、ハロゲン化されていてもよい $C_{3-6}$ シクロアルキル基、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキルチオ基、ヒドロキシ基、アミノ基、モノ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ基、ジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ基、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルアミノ基（例えば、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチリルアミノなど）、ホルミル基、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル基、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルオキシ基、カルボキシ基、 $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル基、カルバモイル基、モノ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイル基、ジ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイル基、スルホ基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基、 $C_{1-6}$ アルキルスルフィニル基、 $C_{6-10}$ アリール基、 $C_{6-10}$ アリールオキシ基および5ないし7員の複素環基（例、チエニル、フリル、ピリジルなど）から選ばれた1ないし3個の置換基をそれぞれ有していてもよい (i)  $C_{1-6}$ アルキル基、(ii)  $C_{2-6}$ アルケニル基、(iii)  $C_{2-6}$ アルキニル基、(iv) ベンゼン環と縮合していてもよい $C_{3-6}$ シクロアルキル基、(v)  $C_{6-14}$ アリール基または(vi)  $C_{7-16}$ アラルキル基などが好ましい。

上記した中でも、 $R^1$ としては、(i) 5ないし6員の含窒素複素環基（例、ピリジル基）を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、(ii) ニトロ、アミノまたは $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニルを有していてもよい $C_{7-16}$ アラルキル基（特に、ベンジル基）、(iii)  $C_{1-6}$ アルコキシを有していてもよいベンゼン環と縮合したシクロヘキシル基などが好ましい。

$R^2$ で表される「置換基を有していてもよいアルキル基」としては、例えば、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン化されていてもよい $C_{3-6}$ シクロ

アルキル基、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキルチオ基、ヒドロキシ基、アミノ基、モノ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ基、ジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ基、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルアミノ基、ホルミル基、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル基、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルオキシ基、カルボキシル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル基、カルバモイル基、モノ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイル基、ジ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイル基、スルホ基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基、 $C_{1-6}$ アルキルスルフィニル基および $C_{6-10}$ アリール基から成る群から選ばれた1ないし3個の置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基（特に、メチルなどの $C_{1-3}$ アルキル基）などが好ましい。

$R^2$ で表される「置換基を有していてもよいアルキルカルボニル基」としては、例えば、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン化されていてもよい $C_{3-6}$ シクロアルキル基、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキルチオ基、ヒドロキシ基、アミノ基、モノ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ基、ジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ基、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルアミノ基、ホルミル基、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル基、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルオキシ基、カルボキシル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル基、カルバモイル基、モノ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイル基、ジ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイル基、スルホ基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基、 $C_{1-6}$ アルキルスルフィニル基および $C_{6-10}$ アリール基から成る群から選ばれた1ないし3個の置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル基（例、ホルミル、アセチルなど）などが好ましい。

$R^2$ としては、(i)水素原子、(ii) $C_{1-6}$ アルキル基（例、メチル）、(iii) $C_{7-16}$ アラルキル基（例、ベンジル）などが好ましい。

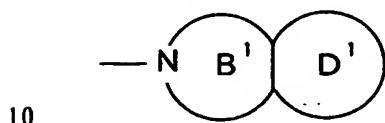
$R^1$ と $R^2$ が隣接する窒素原子と共に形成する「置換基を有していてもよい単環性もしくは縮合含窒素複素環基」としては、例えば、

(i) 式



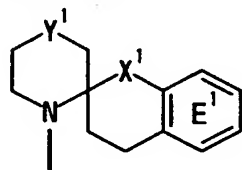
(式中、 $A^1$ 環はヒドロキシまたはオキソで置換されていてもよい4ないし8員環を、 $V^1$ は式  $>O$ 、 $>C(W^1)-W^{a1}$ または $>N-W^1$ で表わされる基( $W^1$ は(a)水素原子、(b)ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基およびハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基から成る群から選ばれる置換基をそれぞれ1ないし2個有していてもよい $C_{6-14}$ アリール基、(c)1ないし2個の $C_{6-10}$ アリール基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基または(d)ピリジル基を示し、 $W^{a1}$ は水素原子、ヒドロキシ基または $C_{1-6}$ アルキル基を示す)で表わされる基、

(ii) 式



(式中、 $B^1$ 環はオキソ基または1ないし2個の $C_{1-6}$ アルキル基で置換されていてもよい単環性または2環性の5ないし10員環を、 $D^1$ 環は $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基および $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル基から成る群から選ばれる置換基を1ないし2個有していてもよいベンゼン環を示す)で表わされる基、

15 (iii) 式



(式中、 $E^1$ 環は $C_{1-3}$ アルキレンジオキシ基、ニトロ基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、アミノ基、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルアミノ基および $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル基から成る群から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよいベンゼン環を、 $X^1$ は $-CH_2-$ または $-CO-$ を、 $Y^1$ は $-CH_2-$ または $-O-$ を示す)で表される基などが好ましい。

$R^3$ で表わされるアシル基としては、 $-CO-R^a$ または $-CONH-R^a$  ( $R^a$ は前記と同意義を示す)で表わされる基などが好ましい。

$R^a$ または $R^3$ で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」としては、例えば、ハロゲン原子、 $C_{1-3}$ アルキレンジオキシ基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、ハロゲン化されていてもよい $C_3$

$C_{1-6}$ シクロアルキル基、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキルチオ基、ヒドロキシ基、アミノ基、モノ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ基、ジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ基、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルアミノ基（例えば、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチリルアミノなど）、ホルミル基、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル基、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルオキシ基、カルボキシル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル基、カルバモイル基、モノ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイル基、ジ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイル基、スルホ基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基、 $C_{1-6}$ アルキルスルフィニル基、 $C_{6-10}$ アリール基、 $C_{6-10}$ アリールオキシ基および5ないし7員の複素環基（例、チエニル、フリル、ピリジルなど）から選ばれた1ないし3個の置換基をそれぞれ有していてもよい (i)  $C_{1-6}$ アルキル基、(ii)  $C_{2-6}$ アルケニル基、(iii)  $C_{2-6}$ アルキニル基、(iv) ベンゼン環と縮合していてもよい $C_{3-6}$ シクロアルキル基、(v)  $C_{6-14}$ アリール基または(vi)  $C_{7-16}$ アラルキル基などが好ましい。

$R^3$ で表されるアシル基としては、例えば、 $-CO-R^a$  ( $R^a$ は前記と同意義を示す) などが好ましく、特に、 $-CO-R^c$  ( $R^c$ はハロゲン原子、 $C_{1-3}$ アルキレンジオキシ基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、ハロゲン化されていてもよい $C_{3-6}$ シクロアルキル基、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキルチオ基、ヒドロキシ基、アミノ基、モノ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ基、ジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ基、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルアミノ基、ホルミル基、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル基、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルオキシ基、カルボキシル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル基、カルバモイル基、モノ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイル基、ジ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイル基、スルホ基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基、 $C_{1-6}$ アルキルスルフィニル基、 $C_{6-10}$ アリール基、 $C_{6-10}$ アリールオキシ基および5ないし7員の複素環基（例、チエニル、フリル、ピリジルなど）から成る群から選ばれる置換基をそれぞれ1ないし5個有していてもよい① $C_{1-6}$ アルキル基、② $C_{2-6}$ アルケニル基、③ $C_{2-6}$ アルキニル基、④ $C_{3-6}$ シクロアルキル基、⑤ $C_{6-14}$ アリール基または⑥ $C_{7-16}$ アラルキル基を示す

）が好ましい。

$R^C$ としては、例えば、ハロゲン原子、 $C_{1-3}$ アルキレンジオキシ基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、ハロゲン化されていてもよい $C_{3-6}$ シクロアルキル基、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキルチオ基、ヒドロキシ基、アミノ基、モノ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ基、ジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ基、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルアミノ基（例えば、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチリルアミノなど）、ホルミル基、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル基、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルオキシ基、カルボキシル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル基、カルバモイル基、モノ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイル基、ジ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイル基、スルホ基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基、 $C_{1-6}$ アルキルスルフィニル基、 $C_{6-10}$ アリール基および $C_{6-10}$ アリールオキシ基から選ばれた1ないし3個の置換基を有していてもよい $C_{7-16}$ アラルキル基などが好ましい。特に好ましくは1ないし3個のハロゲン原子または $C_{1-6}$ アルコキシ基で置換されていてもよい $C_{7-16}$ アラルキル基である。

また、 $R^3$ としては、

(i) 水素原子；

(ii) 式  $-CO-R^5$  ( $R^5$ は(a)水素原子、(b)カルボキシル基、(c) $C_{1-6}$ アルキル基（特に、メチル、エチルなどの $C_{1-3}$ アルキル基）、(d) $C_{1-6}$ アルコキシ（例、メトキシ）を有していてもよく、ベンゼン環と縮合した $C_{5-6}$ シクロアルキル基（例、シクロペンチル、シクロヘキシル）、(e)ハロゲン原子（例、臭素など）、 $C_{6-10}$ アリール基（例、フェニルなど）、 $C_{6-10}$ アリール-カルボニルアミノ基（例、ベンゾイルアミノなど）からなる群から選ばれる1ないし2個の置換基を有していてもよい、炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から成る群から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含む5または6員の芳香族複素環基（例、ピリジル、チエニル、フリル、ピロリル、チアゾリルなど）を示す）で表わされる基；

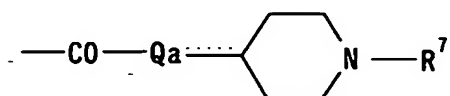
(iii) 式  $-CO-Alk_0-R^6$  [ $Alk_0$ はヒドロキシ基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキレン基を、好ましくは式  $(CH_2)_{r^1}$  ( $r^1$ は1ないし3の整数



を示す) で表される基を; R<sup>6</sup>は(a)ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル(例、トリフルオロメチル)、ニトロ、C<sub>1-6</sub>アルコキシ(例、メトキシ、エトキシ)、C<sub>1-3</sub>アルキレンジオキシ(例、メチレンジオキシ)およびC<sub>6-10</sub>アリール基(例、フェニル)からなる群から選ばれる1ないし2個の置換基を有していてもよいC<sub>6-10</sub>アリール基(例、フェニル)、(b)C<sub>6-10</sub>アリールオキシ基(例、フェニルオキシ)、(c)炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から成る群から選ばれる1ないし2個のヘテロ原子を含有する5ないし6員の芳香族複素環基(例、ピリジル)、(d)C<sub>1-6</sub>アルキル-カルボニル基(例、アセチル)、(e)カルボキシル基、(f)C<sub>1-6</sub>アルコキシ-カルボニル基(例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルなどのC<sub>1-3</sub>アルコキシ-カルボニル)、(g)C<sub>1-6</sub>アルキル(例、メチル、エチルなどのC<sub>1-3</sub>アルキル)およびC<sub>1-6</sub>アルキル-カルボニル(例、アセチル)から成る群から選ばれる置換基を1ないし2個有していてもよいアミノ、(h)ヒドロキシを有していてもよい5ないし7員の複素環基、

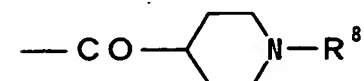
(i)C<sub>7-16</sub>アラールキルオキシ基(例、ベンジルオキシ)、(j)C<sub>6-10</sub>アリール-カルボニル基(例、ベンゾイル)、(k)C<sub>1-6</sub>アルキル-カルボニルオキシ基(例、アセトキシ)を示す] で表わされる基;

(iv)式



20 (Q aは式 $-(CH_2)_s-$  (sは1ないし3の整数を示す) または $-(CH_2)_t-CH=$  (tは0ないし2の整数を示す) で表わされる基を、R<sup>7</sup>は水素原子またはC<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル基 (例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルなどのC<sub>1-3</sub>アルコキシカルボニル基) を示す) で表わされる基;

(v) 式

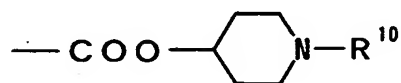


(R<sup>8</sup>は(a)水素原子、(b)C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル(例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルなどのC<sub>1-3</sub>アルコキシカルボニル)、モルホリノお

よびモノー又はジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ（例、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ）から成る群から選ばれる置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基（例、メチル、エチル、プロピルなどの $C_{1-3}$ アルキル基）、(c)  $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル基（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルなどの $C_{1-3}$ アルコキシカルボニル基）、(d) 式  $-CO-R^d$  ( $R^d$  はハロゲン原子（例、塩素）を有していてもよい $C_{6-10}$ アリール基（例、フェニル、ナフチル）または炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1ないし2個のヘテロ原子を含有する5ないし6員の複素環基（例、ピリジル）を示す）で表わされる基、(e) 式  $-CO-(CH_2)_{r^1}-R^e$  ( $r^1$  は1ないし3の整数を、 $R^e$  は $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル基（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルなどの $C_{1-3}$ アルコキシカルボニル基）または炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1ないし2個のヘテロ原子を含有する5ないし6員の複素環基（例、ピリジルなど）を示す）で表わされる基または(f)  $-CONH-R^f$  ( $R^f$  は $C_{1-6}$ アルキル基（例、メチル、エチルなどの $C_{1-3}$ アルキル基）または $C_{6-14}$ アリール基（例、フェニル、ナフチルなど）を示す）を示す）で表わされる基；

(vi) 式  $-COOR^9$  ( $R^9$  はハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基（例、メチル、エチル、トリフルオロメチル）を示す）で表わされる基；

(vii) 式

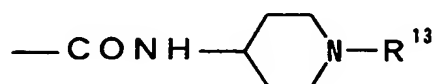


( $R^{10}$  は水素原子、 $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル基（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルなどの $C_{1-3}$ アルコキシカルボニル基）、モノ又はジ- $C_{1-6}$ アルキルカルバモイル基（例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル）、ハロゲン化されていてもよいニコチノイル基またはハロゲン化されていてもよいイソニコチノイル基を示す）で表わされる基；

(viii) 式  $-CONR^{11}-R^{12}$  ( $R^{11}$  は水素原子または $C_{1-6}$ アルキル基（例、メチル、エチルなどの $C_{1-3}$ アルキル基）を、 $R^{12}$  は(a)ヒドロキシ、(b)アミノ

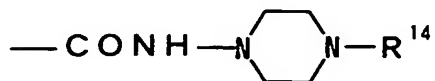
- 、(c)モノー又はジ- $C_{1-6}$ アルキル-アミノ（例、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ）、(d) $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル（例、アセチル、エチルカルボニルなどの $C_{1-3}$ アルキル-カルボニル）、(e) $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルなどの $C_{1-3}$ アルコキシ-カルボニル）、(f) $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルオキシ（例、アセチルオキシ、エチルカルボニルオキシなどの $C_{1-3}$ アルキル-カルボニルオキシ）、(g)スルファモイル、(h)オキソ化されていてもよい5ないし7員の複素環基および(i) $C_{6-14}$ アリール（例、フェニル）から成る群から選ばれる置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基（例、メチル、エチル、プロピルなどの $C_{1-3}$ アルキル基）を示す）で表わされる基；

(ix)式



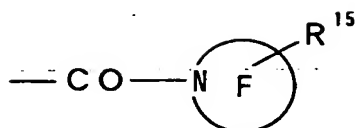
- ( $R^{13}$ は(a)水素原子、(b)ヒドロキシおよび $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルなどの $C_{1-3}$ アルコキシ-カルボニル）から成る群から選ばれる置換基を有してもよい $C_{1-6}$ アルキル基（例、メチル、エチル、プロピルなどの $C_{1-3}$ アルキル基）、(c) $C_{7-16}$ アラルキル基（例、ベンジル）、(d)ハロゲン原子（例、フッ素、塩素）および $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルなどの $C_{1-3}$ アルコキシ-カルボニル）から成る群から選ばれる置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル基（例、アセチル、エチルカルボニルなどの $C_{1-3}$ アルキル-カルボニル基）または(e) $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルなどの $C_{1-3}$ アルコキシ-カルボニル）を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイル基（例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイルなどの $C_{1-3}$ アルキル-カルバモイル基）を示す）で表わされる基；

(x)式



- ( $R^{14}$ は $C_{1-6}$ アルキル基（例、メチル、エチル、プロピルなどの $C_{1-3}$ アルキル基）または $C_{7-16}$ アラルキル基（例、ベンジル）を示す）で表わされる基；

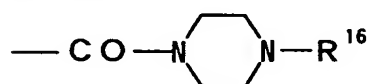
(xi)式



(F環はベンゼン環と縮合していてもよい5ないし7員の非芳香族複素環基(特に、ピペリジル)を、 $R^{15}$ は水素原子、 $C_{1-6}$ アルコキシカルボニルアミノ基

5 (例、メトキシカルボニルアミノ、エトキシカルボニルアミノなどの $C_{1-3}$ アルコキシカルボニルアミノ基)またはハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキルカルボニルアミノ基(例、メチルカルボニルアミノ、エチルカルボニルアミノ、トリフルオロメチルカルボニルアミノなどのハロゲン化されていてもよい $C_{1-3}$ アルコキシカルボニルアミノ基)を示す)で表わされる基;

10 (xii)式



( $R^{16}$ は(a)ヒドロキシおよび $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル(例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルなどの $C_{1-3}$ アルコキシカルボニル)から成る群から選ばれる置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基(例、メチル、エチル

15 、プロピルなどの $C_{1-3}$ アルキル基)、(b)ホルミル基、(c) $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル基(例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルなどの $C_{1-3}$ アルコキシカルボニル基)または(d)炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から成る群から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を有する5ないし6員の複素環カルボニル基(例、モルホリノカルボニル基)を示す)で表わされる基;

20 (xiii)式  $\text{—SO}_2\text{—R}^{17}$  ( $R^{17}$ は(i)5ないし6員の複素環基(例、5ないし6員の環状アミノ基)を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基(例、メチル、エチルなどの $C_{1-3}$ アルキル基)、(ii) $C_{2-6}$ アルケニル基(例、エテニル基)または(iii) $C_{1-6}$ アルキル(例、メチル、エチルなどの $C_{1-3}$ アルキル)を有していてもよい $C_{6-14}$ アリール基(例、フェニル、ナフチル)を示す)で表わされる基;

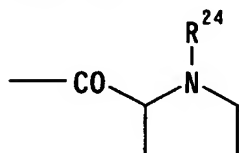
25 (xiv) 1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素など、好ましくはフッ素)または $C_{1-6}$ アルコキシ基(例、メトキシなど)を有していてもよい $C_{7-16}$

アラルキル基（好ましくは、ベンジル基）；または

(xv) 炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から成る群から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含む5または6員の複素環基（例、チエニル）で置換されたC<sub>1-6</sub>アルキル基（好ましくは、メチルなどのC<sub>1-3</sub>アルキル基）などが好ましい。

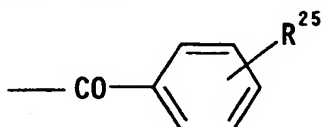
さらに、R<sup>3</sup>の好適な例としては、以下の基なども挙げられる。

(xvi)式



〔記号は前記と同意義を示す〕で表される基；

10 (xvii)式



〔記号は前記と同意義を示す〕で表される基；

(xviii)式  $-\text{CO}-\text{Alk}-\text{NR}^{27}-\text{CO}-\text{Alk}_2-\text{O}-\text{Alk}_3-\text{R}^{28}$

〔記号は前記と同意義を示す〕で表される基；

15 (xix)式  $-\text{CO}-\text{Alk}_2-\text{NR}^{27}-\text{CO}-\text{Alk}_3-\text{R}^{29}$

〔記号は前記と同意義を示す〕で表される基；

(xx)式

$-\text{CO}-\text{Alk}-\text{NR}^{27}-\text{CO}-\text{Alk}_2-\text{NR}^{30}-\text{Alk}_3-\text{R}^{31}$

〔記号は前記と同意義を示す〕で表される基；

20 (xxi)式  $-\text{CO}-\text{Alk}-\text{NR}^{27}-\text{CO}-\text{Alk}_2-\text{NR}^{32}-\text{CO}-\text{O}-\text{Alk}_3-\text{R}^{31}$

〔記号は前記と同意義を示す〕で表される基；

(xxii)式  $-\text{CO}-\text{Alk}-\text{CO}-\text{NR}^{27}-\text{Alk}_2-\text{R}^{31}$

〔記号は前記と同意義を示す〕で表される基；

25 (xxiii)式  $-\text{CO}-\text{Alk}-\text{O}-\text{CO}-\text{O}-\text{Alk}_2-\text{R}^{31}$

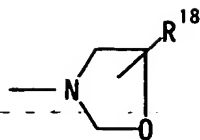
〔記号は前記と同意義を示す〕で表される基。

$R^4$ で表される「置換基を有していてもよいアルキル基」としては、例えば、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン化されていてもよい $C_{3-6}$ シクロアルキル基、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキルチオ基、ヒドロキシ基、アミノ基、モノー $C_{1-6}$ アルキルアミノ基、ジー $C_{1-6}$ アルキルアミノ基、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルアミノ基（例えば、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチリルアミノなど）、カルボキシ基、 $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル基、カルバモイル基、モノー $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイル基、ジ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイル基、スルホ基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基、 $C_{1-6}$ アルキルスルフィニル基および $C_{6-10}$ アリール基から選ばれた1ないし3個の置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基などが好ましい。

$R^4$ で表される「置換基を有していてもよいアルキルカルボニル基」としては、例えば、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン化されていてもよい $C_{3-6}$ シクロアルキル基、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキルチオ基、ヒドロキシ基、アミノ基、モノー $C_{1-6}$ アルキルアミノ基、ジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ基、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルアミノ基（例えば、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチリルアミノなど）、カルボキシ基、 $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル基、カルバモイル基、モノー $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイル基、ジ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイル基、スルホ基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基、 $C_{1-6}$ アルキルスルフィニル基および $C_{6-10}$ アリール基から選ばれた1ないし3個の置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル基（例、アセチル、エチルカルボニル、プロピルカルボニルなど）などが好ましい。

$R^4$ としては、水素原子、 $C_{1-6}$ アルキル基（例、メチル、エチルなどの $C_{1-3}$ アルキル基）などが好ましく、なかでも水素原子、メチル基が好ましく、特に水素原子が好適である。

$R^3$ と $R^4$ が隣接する窒素原子と共に形成する置換基を有していてもよい単環性もしくは縮合含窒素複素環基としては、例えば、式

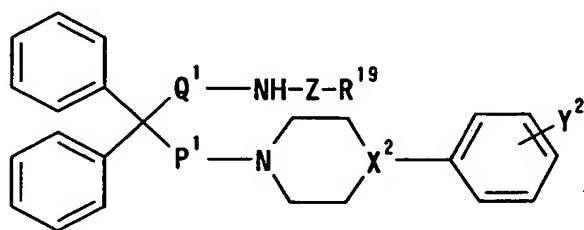


( $R^{18}$ はハロゲン原子、オキソ基、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基またはハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基を示す)で表わされる基などが好ましい。

5      j としては、0 が好ましい。

さらに、本発明の製剤に用いられる化合物としては、前記した各記号の好ましい基を任意に組み合わせた化合物などが好ましく用いられるが、具体的には、次の化合物などが好適である。

(1) 式



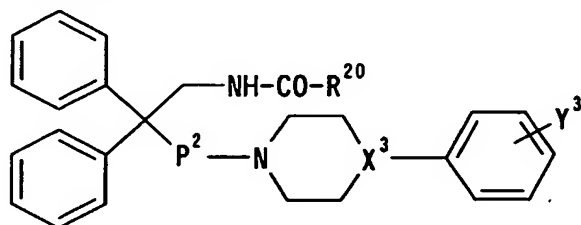
10

(式中、 $R^{19}$ は(i)水素原子、(ii)カルボキシル、(iii) $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル基(例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルなどの $C_{1-3}$ アルコキシカルボニル)、(iv)カルボキシル、 $C_{1-6}$ アルキルカルボニル(例、アセチル、エチルカルボニルなどの $C_{1-3}$ アルキルカルボニル)、 $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル(例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルなどの $C_{1-3}$ アルコキシカルボニル)、 $C_{1-6}$ アルコキシカルボニルアミノ(例、メトキシカルボニルアミノ、エトキシカルボニルアミノ、プロポキシカルボニルアミノ、ブトキシカルボニルアミノ、*t*-ブトキシカルボニルアミノ)および $C_{7-16}$ アラルキルオキシカルボニルアミノ(例、ベンジルオキシカルボニルアミノ)から  
15 成る群から選ばれる置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基(例、メチル、エチル、プロピルなどの $C_{1-3}$ アルキル基)、(v)モノー又はジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ基(例、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノなどのモノー又はジ- $C_{1-3}$ アルキルアミノ)または(iv) $C_{6-14}$ アリールオキシ基(例、フェニルオキシ)を、 $P^1$ は $C_{1-3}$ アルキレン基を、 $Q^1$ は $C_{1-3}$ アルキ

20

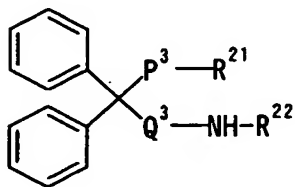
レン基を、 $X^2$ はCH、C-OHまたはNを、 $Y^2$ は水素原子、ハロゲン原子（例、フッ素、塩素）、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基（例、メチル、エチル、プロピル、トリフルオロメチルなどのハロゲン化されていてもよい $C_{1-3}$ アルキル基）または $C_{1-6}$ アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシなどの $C_{1-3}$ アルコキシ基）を、ZはCO、SOまたは $SO_2$ （好ましくは、CO）を示す  
5 ]で表わされる化合物またはその塩。

(2) 式



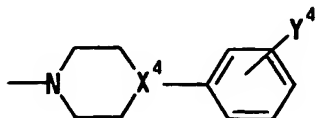
〔式中、 $R^{20}$ は(i)水素原子または(ii) $C_{1-6}$ アルコキシカルボニルアミノ（例、メトキシカルボニルアミノ、エトキシカルボニルアミノ、プロポキシカルボニルアミノ、ブトキシカルボニルアミノ、t-ブトキシカルボニルアミノ）および  
10  $C_{7-16}$ アラルキルオキシカルボニルアミノ（例、ベンジルオキシカルボニルアミノ）から成る群から選ばれる置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基（例、メチル、エチル、プロピルなどの $C_{1-3}$ アルキル基）を、 $P^2$ は $C_{1-3}$ アルキレン基（例えば、メチレン、エチレン、トリメチレン、好ましくは、トリメチレン  
15 ）を、 $X^3$ はCH、C-OHまたはN（好ましくは、CH）を、 $Y^3$ は水素原子、ハロゲン原子（例、フッ素、塩素）または $C_{1-6}$ アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ）を示す〕で表わされる化合物またはその塩。

(3) 式



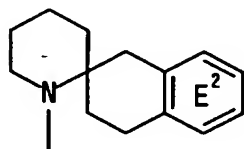
20

〔式中、 $R^{21}$ は(i)式



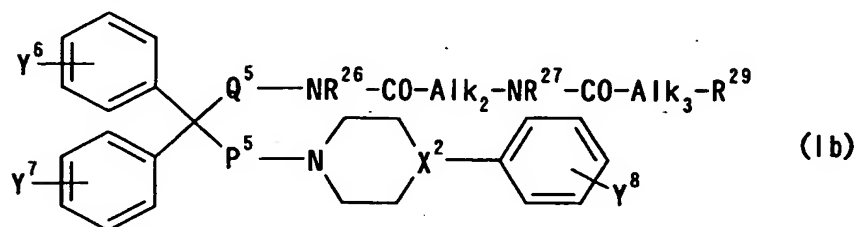


(式中、 $X^4$ はCHまたはNを、 $Y^4$ は水素原子、ハロゲン原子または $C_{1-6}$ アルコキシ基を示す) または(ii)式



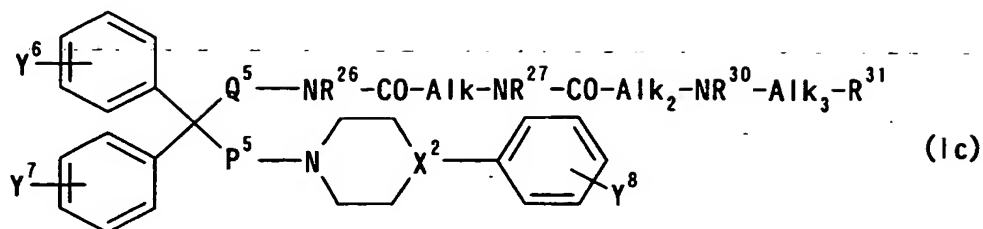
(式中、 $E^2$ 環は1ないし3個の $C_{1-6}$ アルコキシ(例、メトキシなどの $C_{1-3}$ アルコキシ)を有していてもよいベンゼン環を示す) で表される含窒素複素環基を、  
 $R^{22}$ は(i)水素原子、(ii) $C_{7-16}$ アラルキル基(例、ベンジル)、(iii)ホルミル基、(iv) $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル基(例、アセチル、エチルカルボニルなどの $C_{1-3}$ アルキル-カルボニル)、(v) $C_{1-6}$ アルキル(例、メチルなどの $C_{1-3}$ アルキル)を有していてもよい $C_{6-14}$ アリール-カルボニル基(例、フェニルカルボニル)または(vi)1ないし4個の $C_{1-6}$ アルキル(例、メチルなどの $C_{1-3}$ アルキル)を有していてもよい $C_{6-14}$ アリール-スルホニル基(例、フェニルスルホニル、ナフチルスルホニル)を、 $P^3$ は $C_{1-3}$ アルキレン基(例えば、メチレン、エチレン、トリメチレン、好ましくは、トリメチレン)を、 $Q^3$ は $C_{1-3}$ アルキレン基(例、メチレン、エチレン、トリメチレン)を示す] で表わされる化合物またはその塩。

(4) 式



[式中、 $P^5$ および $Q^5$ は同一または異なって $C_{1-6}$ アルキレン基(例、メチレン、エチレン、トリメチレン)を； $Y^6$ 、 $Y^7$ および $Y^8$ は同一または異なって水素原子、ハロゲン原子(例、フッ素、塩素)、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基(例、メチル、エチル、トリフルオロメチル)またはハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基(メトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシ)を；その他の記号は前記と同意義を示す] で表される化合物またはその塩。

(5) 式



[式中の記号は前記と同意義を示す] で表される化合物またはその塩。

さらに好ましい化合物の例としては、下記のものなどが挙げられるが、これら  
5 に限定されるものではない。

参考例 I A-1 : 1 - (5 - アミノ - 4, 4 - ジフェニルペンチル) - 4 - フェ  
ニルピペリジン

参考例 I A-2 : 3, 4 - ジヒドロ - 6 - メトキシ - 1' - (5 - アミノ - 4,  
4 - ジフェニルペンチル) スピロ [ナフタレン - 2 (1H), 2' - ピペリジン  
10 ]

参考例 I A-3 : 1 - [5 - アミノ - 4 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - フェ  
ニルペンチル] - 4 - フェニルピペリジン

参考例 I A-4 : 1 - [5 - アミノ - 4, 4 - ビス (4 - クロロフェニル) ペン  
チル] - 4 - (4 - フルオロフェニル) ピペラジン

参考例 I A-5 : 3, 4 - ジヒドロ - 6 - メトキシ - 1' - (6 - アミノ - 4,  
4 - ジフェニルヘキシル) スピロ [ナフタレン - 2 (1H), 2' - ピペリジン  
15 ]

参考例 I A-6 : 3, 4 - ジヒドロ - 6, 7 - ジメトキシ - 1' - (7 - アミ  
ノ - 4, 4 - ジフェニルヘプチル) スピロ [ナフタレン - 2 (1H), 2' - ピ  
20 ペリジン]

参考例 IIA-1 : 1 - (N, N - ジメチルアミノ) - 4, 4 - ジフェニル - 5 -  
(ホルミルアミノ) ペンタン

参考例 IIA-2 : 1 - (N - ベンジル - N - メチルアミノ) - 4, 4 - ジフェニ  
ル - 5 - (ホルミルアミノ) ペンタン 塩酸塩

参考例 IIA-3 : 4, 4 - ジフェニル - 5 - ホルミルアミノ - 1 - (モルホリノ  
25 ) ペンタン 塩酸塩

参考例IIA-4: 4, 4-ジフェニル-5-ホルミルアミノ-1-(2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-3-イル) ペンタン 塩酸塩

参考例IIA-5: 4, 4-ジフェニル-5-ホルミルアミノ-1-(4-フェニルピペリジノ) ペンタン 塩酸塩

- 5 参考例IIA-6: 1-[4-(4-フルオロフェニル) ピペラジン-1-イル]-5-ホルミルアミノ-4, 4-ジフェニルペンタン 2塩酸塩

参考例IIA-7: 3, 4-ジヒドロ-6-メトキシ-1'-(5-ホルミルアミノ-4, 4-ジフェニルペンチル) スピロ[ナフタレン-2(1H), 2'-ピペリジン] 2塩酸塩

- 10 参考例IIA-8: 1-ベンジルアミノ-4, 4-ジフェニル-5-(トシルアミノ) ペンタン 塩酸塩

参考例IIA-9: 1-(N-ベンジル-N-メチルアミノ)-4, 4-ジフェニル-5-(トシルアミノ) ペンタン 塩酸塩

- 15 参考例IIA-10: 4, 4-ジフェニル-1-(3-ニトロベンジルアミノ)-5-(トシルアミノ) ペンタン 塩酸塩

参考例IIA-11: 1-(3-アミノベンジルアミノ)-4, 4-ジフェニル-5-(トシルアミノ) ペンタン

参考例IIA-12: 4, 4-ジフェニル-1-[3-(メトキシカルボニル) ベンジルアミノ]-5-(トシルアミノ) ペンタン 塩酸塩

- 20 参考例IIA-13: 4, 4-ジフェニル-1-(2-ピコリルアミノ)-5-(トシルアミノ) ペンタン 2塩酸塩

参考例IIA-14: 4, 4-ジフェニル-1-(1-ヘキサメチレンイミノ)-5-(トシルアミノ) ペンタン 塩酸塩

- 25 参考例IIA-15: 4, 4-ジフェニル-1-(4-フェニルピペラジン-1-イル)-5-(トシルアミノ) ペンタン

参考例IIA-16: 4, 4-ジフェニル-1-[4-(2-メトキシフェニル) ピペラジン-1-イル]-5-(トシルアミノ) ペンタン 塩酸塩

参考例IIA-17: 4, 4-ジフェニル-5-メシルアミノ-1-(4-フェニルピペリジノ) ペンタン 塩酸塩

参考例IIA-18: 5-ベンゼンスルホニルアミノ-4, 4-ジフェニル-1-(4-フェニルピペリジノ) ペンタン

参考例IIA-19: 4, 4-ジフェニル-1-(4-フェニルピペリジノ)-5-(2, 4, 6-トリメチルベンゼンスルホニルアミノ) ペンタン

5 参考例IIA-20: 4, 4-ジフェニル-1-(4-フェニルピペリジノ)-5-(2, 4, 6-トリイソプロピルベンゼンスルホニルアミノ) ペンタン

参考例IIA-21: 4, 4-ジフェニル-5-(1-ナフチルスルホニルアミノ)-1-(4-フェニルピペリジノ) ペンタン

10 参考例IIA-22: 4, 4-ジフェニル-5-(2-ナフチルスルホニルアミノ)-1-(4-フェニルピペリジノ) ペンタン

参考例IIA-23: 3, 4-ジヒドロ-6-メトキシ-1'-(5-アセチルアミノ-4, 4-ジフェニルペンチル) スピロ [ナフタレン-2 (1H), 2'-ピペリジン] 2 塩酸塩

15 参考例IIA-24: 3, 4-ジヒドロ-6-メトキシ-1'-(5-トシルアミノ-4, 4-ジフェニルペンチル) スピロ [ナフタレン-2 (1H), 2'-ピペリジン] 2 塩酸塩

参考例IIA-25: 4-(4-クロロフェニル)-5-ホルミルアミノ-4-フェニル-1-(4-フェニルピペリジノ) ペンタン 塩酸塩

20 参考例IIA-26: 4-(4-クロロフェニル)-5-ホルミルアミノ-4-フェニル-1-(4-フェニルピペラジン-1-イル) ペンタン 2 塩酸塩

参考例IIA-27: 4-(4-クロロフェニル)-1-[4-(4-フルオロフェニル) ピペラジン-1-イル]-5-ホルミルアミノ-4-フェニルペンタン 2 塩酸塩

25 参考例IIA-28: 4-(4-クロロフェニル)-1-[4-(ジフェニルメチル) ピペラジン-1-イル]-5-ホルミルアミノ-4-フェニルペンタン

参考例IIA-29: 5-ホルミルアミノ-4-(4-メトキシフェニル)-4-フェニル-1-(4-フェニルピペリジノ) ペンタン 塩酸塩

参考例IIA-30: 4-(4-メトキシフェニル)-5-(1-ナフチルスルホニルアミノ)-4-フェニル-1-(4-フェニルピペリジノ) ペンタン 塩酸塩

- 参考例IIA-31: 4, 4-ビス(4-クロロフェニル)-1-[4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル]-5-(ホルミルアミノ)ペンタン 2  
塩酸塩
- 参考例IIA-32: 4, 4-ビス(4-クロロフェニル)-1-[4-(4-フル  
5 ルオロフェニル)ピペラジン-1-イル]-5-(メシルアミノ)ペンタン 2  
塩酸塩
- 参考例IIA-33: 4, 4-ビス(4-クロロフェニル)-1-[4-(4-フル  
ルオロフェニル)ピペラジン-1-イル]-5-(トシルアミノ)ペンタン 2  
塩酸塩
- 10 参考例IIA-34: 1-[4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル]  
]-6-ホルミルアミノ-5, 5-ジフェニルヘキサン 2塩酸塩  
参考例IIA-35: 1-[4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル]  
]-6-ホルミルアミノ-4, 4-ジフェニルヘキサン 2塩酸塩  
参考例IIA-36: 4, 4-ジフェニル-1-(4-フェニルピペリジノ)-6  
15 -(トシルアミノ)ヘキサン 塩酸塩
- 参考例IIA-37: 3, 4-ジヒドロ-6-メトキシ-1'-(6-アセチルア  
ミノ-4, 4-ジフェニルヘキシル)スピロ[ナフタレン-2(1H), 2'-  
ピペリジン] 2塩酸塩
- 参考例IIA-38: 3, 4-ジヒドロ-6-メトキシ-1'-(6-トシルアミ  
20 ノ-4, 4-ジフェニルヘキシル)スピロ[ナフタレン-2(1H), 2'-ピ  
ペリジン] 塩酸塩
- 参考例IIA-39: 3, 4-ジヒドロ-6-メトキシ-1'-(6-ベンジルア  
ミノ-4, 4-ジフェニルヘキシル)スピロ[ナフタレン-2(1H), 2'-  
ピペリジン] 2塩酸塩
- 25 参考例1B-1: 5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジ  
ノ]-1-ホルミルアミノ-2, 2-ジフェニルペンタン 塩酸塩  
参考例1B-2: 5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル]  
-1-ホルミルアミノ-2, 2-ジフェニルペンタン 2塩酸塩  
参考例1B-3: 1-ホルミルアミノ-5-(4-ヒドロキシ-4-フェニルピ

ペリジノ) - 2, 2-ジフェニルペンタン 塩酸塩

参考例 1 B-4 : 5 - [4 - (4-トリフルオロメチルフェニル) - 4-ヒドロキシピペリジノ] - 1-ホルミルアミノ-2, 2-ジフェニルペンタン 塩酸塩

参考例 1 B-5 : 5 - [4 - [3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル] - 4-ヒドロキシピペリジノ] - 1-ホルミルアミノ-2, 2-ジフェニルペンタン 塩酸塩

参考例 1 B-6 : 5 - [4 - (3, 5-ジクロロフェニル) - 4-ヒドロキシピペリジノ] - 1-ホルミルアミノ-2, 2-ジフェニルペンタン 塩酸塩

参考例 1 B-7 : 5 - [4 - (4-クロロフェニル) - 1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-1-イル] - 1-ホルミルアミノ-2, 2-ジフェニルペンタン 塩酸塩

参考例 1 B-8 : 1-ホルミルアミノ-2, 2-ジフェニル-5 - (4-フェニルピペリジノ) ペンタン

参考例 1 B-9 : 5 - [4 - (4-クロロフェニル) ピペリジノ] - 1-ホルミルアミノ-2, 2-ジフェニルペンタン 塩酸塩

参考例 1 B-10 : 7 - [4 - (4-クロロフェニル) - 4-ヒドロキシピペリジノ] - 1-ホルミルアミノ-4, 4-ジフェニルヘプタン 塩酸塩

参考例 2 B-1 : 5 - [4 - (4-フルオロフェニル) - 4-ヒドロキシピペリジノ] - 1-ホルミルアミノ-2, 2-ジフェニルペンタン 塩酸塩

参考例 2 B-2 : 1-ホルミルアミノ-5 - [4-ヒドロキシ-4 - (4-メトキシフェニル) ピペリジノ] - 2, 2-ジフェニルペンタン 塩酸塩

参考例 2 B-3 : 1-ホルミルアミノ-5 - [4-ヒドロキシ-4 - (2-ピリジル) ピペリジノ] - 2, 2-ジフェニルペンタン 2 塩酸塩

参考例 3 B-1 : 1-アセチルアミノ-5 - [4 - (4-クロロフェニル) - 4-ヒドロキシピペリジノ] - 2, 2-ジフェニルペンタン 塩酸塩

参考例 3 B-2 : 1-アセトアセチルアミノ-5 - [4 - (4-クロロフェニル) - 4-ヒドロキシピペリジノ] - 2, 2-ジフェニルペンタン 塩酸塩

参考例 3 B-3 : N - [5 - [4 - (4-クロロフェニル) - 4-ヒドロキシピペリジノ] - 2, 2-ジフェニルペンチル] スクシンアミド酸エチル 塩酸塩

参考例 3 B-4 : N-[5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピ  
ペリジノ]-2, 2-ジフェニルペンチル] スクシンアミド酸

参考例 3 B-5 : 1-[5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピ  
ペリジノ]-2, 2-ジフェニルペンチル]-3-エチルウレア

5 参考例 3 B-6 : N-[5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピ  
ペリジノ]-2, 2-ジフェニルペンチル] メタンスルホンアミド 塩酸塩

参考例 3 B-7 : フェニル N-[5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒ  
ドロキシピペリジノ]-2, 2-ジフェニルペンチル] カルバメート

参考例 3 B-8 : 1-アセチルアミノ-5-[4-(4-クロロフェニル)-  
10 4-ヒドロキシピペリジノ]-2-フェニル-2-(2-ピリジル) ペンタン 2  
塩酸塩

参考例 3 B-9 : N-[5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピ  
ペリジノ]-2, 2-ジフェニルペンチル] オキサミド酸エチル 塩酸塩

参考例 3 B-10 : N-[5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシ  
15 ピペリジノ]-2, 2-ジフェニルペンチル] マロナミド酸エチル 塩酸塩

参考例 3 B-11 : N-[5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシ  
ピペリジノ]-2, 2-ジフェニルペンチル] グルタミド酸エチル

実施例 1 : ベンジル 2-((2, 2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)  
アミノ)-2-オキソエチルカルバメート 塩酸塩

20 実施例 2 : tert-ブチル 2-((2, 2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチ  
ル)アミノ)-2-オキソエチルカルバメート

実施例 3 : 4, 4-ジフェニル-7-(4-フェニルピペリジノ)ヘプチルアミン 2 塩酸  
塩

25 実施例 4 : N-(4, 4-ジフェニル-7-(4-フェニルピペリジノ)ヘプチル)-4-メチル  
ベンゼンスルホンアミド 塩酸塩

実施例 5 : N-(4, 4-ジフェニル-7-(4-フェニルピペリジノ)ヘプチル)アセタミド  
塩酸塩

実施例 6 : N-ベンジル-N-(4, 4-ジフェニル-7-(4-フェニルピペリジノ)ヘプチル  
)アミン 2 塩酸塩

実施例 7 : N-(4,4-ジフェニル-7-(4-フェニルピペリジノ)ヘプチル)-N-(3-メトキシベンジル)アミン 2 塩酸塩

実施例 8 : N-(4,4-ジフェニル-7-(4-フェニルピペリジノ)ヘプチル)-N-(2-メトキシベンジル)アミン 2 塩酸塩

5 実施例 9 : N-(4,4-ジフェニル-7-(4-フェニルピペリジノ)ヘプチル)-N-(2-フルオロベンジル)アミン 2 塩酸塩

実施例 10 : N-(4,4-ジフェニル-7-(4-フェニルピペリジノ)ヘプチル)-2-チオフェンカルボキサミド 塩酸塩

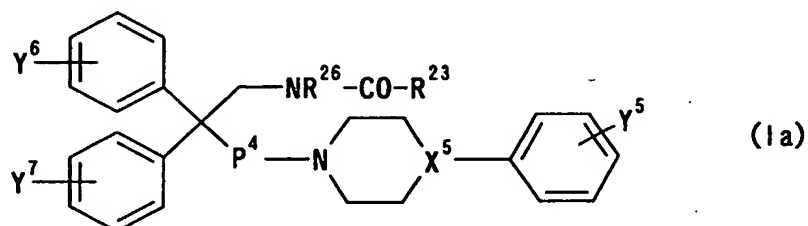
10 実施例 11 : N-(4,4-ジフェニル-7-(4-フェニルピペリジノ)ヘプチル)-2-フェニルアセタミド 塩酸塩

実施例 12 : N-(4,4-ジフェニル-7-(4-フェニルピペリジノ)ヘプチル)-N-(2-チエニルメチル)アミン 2 塩酸塩

実施例 13 : N-ベンジル-N-(4,4-ジフェニル-7-(4-フェニルピペリジノ)ヘプチル)-N-メチルアミン 2 塩酸塩

15 実施例 14 ~ 実施例 131 の化合物。

上記の化合物 (I) のうち、式



[式中、 $R^{23}$ はハロゲン原子 (例、フッ素原子、塩素原子、ヨウ素原子) ,  $C_{1-6}$ アルコキシ (例、メトキシ、エトキシ) および  $C_{1-6}$ アルキル (例、メチル、エチル) から成る群から選ばれる置換基を有していてもよい  $C_{7-16}$ アララルキルオキシ-カルボニルアミノ (例、ベンジルオキシカルボニルアミノ) を有する  $C_{1-6}$ アルキル基 (例、メチル、エチル、プロピルなど) を、 $P^4$ は  $C_{1-3}$ アルキレン基 (例、メチレン、エチレン、トリメチレン) を、 $X^5$ は  $CH$ 、 $C-OH$  または  $N$  を、 $Y^5$ は水素原子、ハロゲン原子 (例、フッ素原子、塩素原子、ヨウ素原子) または  $C_{1-6}$ アルコキシ基 (例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ) を ;  $R^{26}$ は水素原子または  $C_{1-6}$ アルキル基を ;  $Y^6$  および  $Y^7$  は同一または異なって水素

20

25



原子、ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子、ヨウ素原子）、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基（例、メチル、エチル、トリフルオロメチル）またはハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基（メトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシ）を示す〕で表わされる化合物またはその塩は新規な化合物である。

$R^{23}$ としては、ベンジルオキシカルボニルアミノなどを有する $C_{1-3}$ アルキル基（例、メチル、エチル、プロピル）などが好ましい。

$P^4$ としては、トリメチレンが好ましい。

$Y^5$ としては、水素原子、フッ素原子、メトキシが好ましい。

10  $Y^6$ および $Y^7$ としては、水素原子が好ましい。

$R^{26}$ としては、水素原子が好ましい。

化合物（I a）の具体例としては、実施例1、57、58、75、76、77、80または103の化合物などが好ましい。

また、前記した式（I b）または（I c）で表わされる化合物またはその塩も  
15 新規な化合物である。

化合物（I b）の具体例としては、実施例44、45、47、104、105、106、107、108、109、115、116、117、118、120、121、122、124、125、127、128、130または131の化合物などが好ましい。

20 化合物（I c）の具体例としては、実施例51、59、65の化合物などが好ましい。

本発明の化合物（I a）のプロドラッグは、生体内における生理条件下で酵素や胃酸等による反応により化合物（I a）に変換する化合物、すなわち酵素的に酸化、還元、加水分解等を起こして化合物（I a）に変化する化合物、胃酸等により加水分解などを起こして化合物（I a）に変化する化合物であってよい。

化合物（I a）のプロドラッグとしては、化合物（I a）のアミノ基がアシル化、アルキル化、りん酸化された化合物（例、化合物（I a）のアミノ基がエイコサノイル化、アラニル化、ペンチルアミノカルボニル化、（5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサレン-4-イル）メトキシカルボニル化、テトラヒド

ロフラニル化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、tert-ブチル化された化合物など)；化合物(I a)の水酸基がアシル化、アルキル化、りん酸化、ほう酸化された化合物(例、化合物(I a)の水酸基がアセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、サクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物など)；化合物(I a)のカルボキシ基がエステル化、アミド化された化合物のカルボキシ基がエチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサレン-4-イル)メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化、メチルアミド化された化合物など)等が挙げられる。これらの化合物は自体公知の方法によって化合物(I a)から製造することができる。

また、本発明の化合物(I a)のプロドラッグは、広川書店1990年刊「医薬品の開発」第7巻分子設計163頁から198頁に記載されているような、生理的条件下で化合物(I a)に変化するものであってもよい。

化合物(I b)、(I c)は、プロドラッグとして用いてもよく、該プロドラッグとしては、前記化合物(I a)のプロドラッグと同様のものが挙げられる。

化合物(I)が塩を形成し、それが医薬品として用いられる場合、それは医薬的に許容される塩が好ましい。

医薬的に許容される塩としては、例えば、塩酸塩、硫酸塩、リン酸塩、二リン酸塩、臭化水素酸塩および硝酸塩のような無機酸塩との塩；酢酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、乳酸塩、メタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、パルミチン酸、サリチル酸塩およびステアリン酸塩のような有機酸との塩が用いられるが、これらの塩に限定されるものではない。

また、医薬的に許容される塩としては、無機塩基との塩、有機塩基との塩なども挙げられる。

無機塩基との塩の好適な例としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩などの

アルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩；アルミニウム塩、アンモニウム塩などが挙げられる。

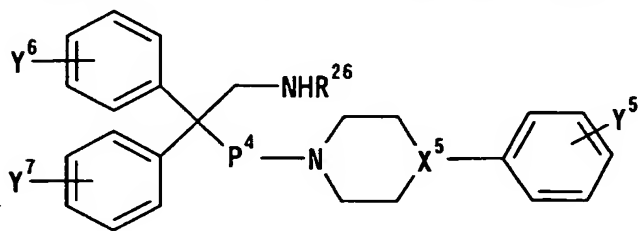
有機塩基との塩の好適な例としては、例えばトリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、N, N-ジベンジルエチレンジアミンなどの塩が挙げられる。

化合物（I）またはその塩は、同位元素（例、 $^3\text{H}$ 、 $^{14}\text{C}$ 、 $^{35}\text{S}$ 、 $^{125}\text{I}$ など）で標識されていてもよい。

さらに、化合物（I）またはその塩は、無水物であっても、水和物であってもよい。

本発明の剤に使用される化合物（I）またはその塩は、自体公知の方法、例えば、特開平8-253447号公報、特開平10-81665号公報、特開平11-71350号公報などに記載されている方法あるいはそれに準じる方法に従って製造することができる。

例えば、化合物（I a）またはその塩は、式

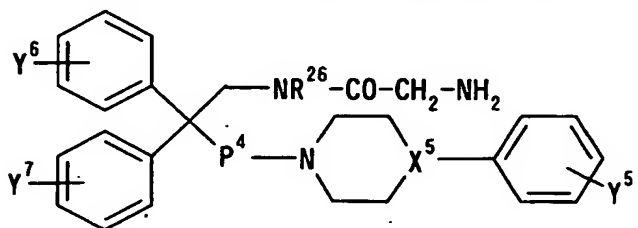


(I a-1)

〔式中、各記号は前記と同意義を示す〕で表される化合物またはその塩と式



〔式中、 $\text{R}^{23}$ は前記と同意義を示す〕で表される有機酸の反応性誘導体とを反応させてアシル化するか、または、式



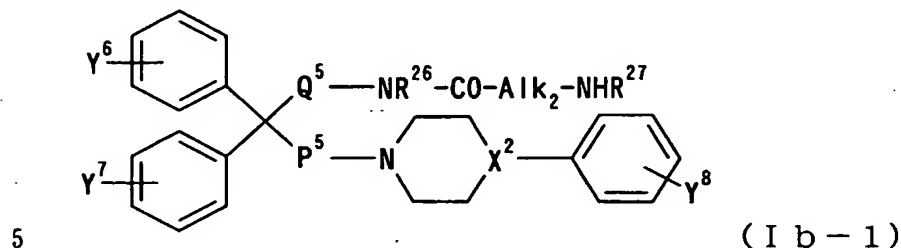
(I a-3)

〔式中、各記号は前記と同意義を示す〕で表される化合物またはその塩と式



〔式中、 $R^{32}$ は $C_{7-16}$ アラルキルオキシカルボニル基を、 $X$ は脱離基を示す〕で表される反応性誘導体とを反応させることごとによって、

化合物 (I b) またはその塩は、式

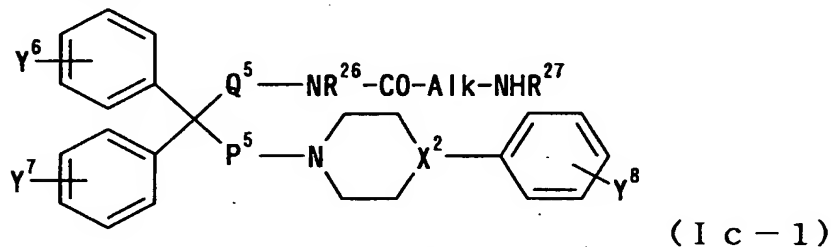


〔式中、各記号は前記と同意義を示す〕で表される化合物またはその塩と式



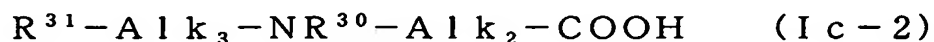
〔式中、各記号は前記と同意義を示す〕で表される有機酸の反応性誘導体とを反応させてアシル化することにより、また

10 化合物 (I c) またはその塩は、式



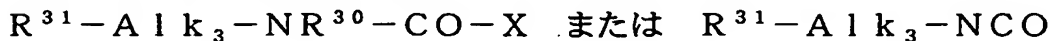
〔式中、各記号は前記と同意義を示す〕で表される化合物またはその塩と、

(1)  $Alk_2$ が置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキレン基の場合、式



15 〔式中、各記号は前記と同意義を示す〕で表される有機酸の反応性誘導体とを反応させてアシル化するか、または

(2)  $Alk_2$ が結合手の場合、式



(I c - 3)

20 〔式中、 $X$ は脱離基を、他の記号は前記と同意義を示す〕で表される反応性誘導体とを反応させることによっても製造することができる。

化合物 (I a-1)、(I a-3)、(I b-1)、(I c-1) またはその

塩は、自体公知の方法、例えば、特開平 8-253447 号公報、特開平 10-81665 号公報、特開平 11-71350 号公報などに記載されている方法あるいはそれに準じる方法に従って製造することができる。

式 (I a-2)、(I b-2) または (I c-2) で表される有機酸の反応性誘導体としては、化合物 (I a-2)、(I b-2) または (I c-2) の酸無水物、酸ハライド (例、酸クロリド、酸ブロミドなど)、活性エステルなどが用いられ、なかでも活性エステルが好ましい。

式 (I a-4) で表される反応性誘導体としては、アラルキルオキシカルボニルハライド (例、アラルキルオキシカルボニルクロリド、アラルキルオキシカルボニルブロミドなど)、アラルキルオキシ基を含む炭酸エステルまたはその等価体 (例、アラルキル フェニル 炭酸エステル、アラルキル p-ニトロフェニル 炭酸エステル、N-((アラルキルオキシ)カルボニルオキシ)こはく酸イミド、1-((アラルキルオキシ)カルボニル)イミダゾールなど) などが用いられ、なかでも脱離基 X が塩素、p-ニトロフェニルオキシ基であるアラルキルオキシカルボニルクロリド、アラルキル p-ニトロフェニル 炭酸エステルが好ましい。

式 (I c-3) で表される反応性誘導体としては、窒素にアリール基またはアラルキル基を持つカルバミン酸ハライド (例、カルバミン酸クロリド、カルバミン酸ブロミドなど)、カルバミン酸エステルまたはその等価体 (例、カルバミン酸フェニル、カルバミン酸 p-ニトロフェニル、N-((アミノ)カルボニルオキシ)こはく酸イミド、1-((アミノ)カルボニル)イミダゾールなど)、イソシアネートなどが用いられ、なかでもイソシアネートが好ましい。

アシル化およびウレイド化反応は、公知の方法 [例えば、オーガニック ファンクショナル グループ プレパレーションズ (ORGANIC FUNCTIONAL GROUP PREPARATIONS) 第 2 版、アカデミック プレス社 (ACADEMIC PRESS, INC.) 記載の方法] に準じて行うことができる。

例えば、式 (I a-2)、(I b-2) または (I c-2) で表される有機酸の反応性誘導体あるいは (I a-4)、(I c-3) で表される反応性誘導体を、1 ないし 5 当量、好ましくは 1 ないし 3 当量と化合物 (I a-1)、(I a-3)、(I b-1)、(I c-1) またはその塩とを、不活性溶媒中で反応温度

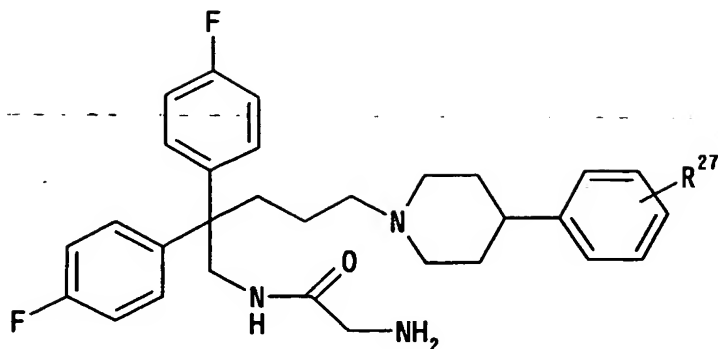
約−20℃から約50℃（好ましくは約0℃ないし室温）、反応時間約5分から約100時間で反応させることにより行う。

不活性溶媒としては、例えばエーテル系溶媒、ハロゲン系溶媒、芳香族系溶媒、アセトニトリル、N, N-ジメチルホルミルアミド（DMF）、アセトン、メチルエチルケトン、ジメチルスルホキシド（DMSO）、水などを単独あるいはそれらを混合して用いることができる。中でもアセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、クロロホルムなどが好ましい。また、1ないし10当量、好ましくは1ないし3当量の塩基を共存させることにより、反応がより円滑に進行する場合もある。

10 塩基としては、無機塩基、有機塩基ともに有効である。無機塩基の例としては、アルカリ金属やアルカリ土類金属の水酸化物、水素化物、炭酸塩、炭酸水素塩、有機酸塩などが挙げられ、中でも炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムが好ましい。有機塩基としてはピリジン、2, 6-ルチジン、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミンなどが挙げられ、中でもトリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミンなどの3級アミン類が好ましい。

また、カルボン酸から活性エステルによってアシル化する場合には、1ないし1.5当量のカルボン酸とジシクロヘキシルカルボジイミド（DCC）、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩（WSC）などの脱水縮合剤（1ないし1.5当量）存在下不活性溶媒中（例えば、ハロゲン系溶媒、アセトニトリル、テトラヒドロフラン）で約0℃ないし室温下、約0.5ないし約24時間反応させる方法によっても製造できる。この時、1ないし1.5当量のN-ヒドロキシコハク酸イミド（HOSu）、1-ヒドロキシベンズトリアゾール（HOBt）、N-ヒドロキシ-5-ノルボルネン-2, 3-ジカルボキシイミド（HONB）などのカルボン酸の活性化剤を共存させることにより、反応がより円滑に進行する場合もある。

式



〔式中、 $R^{27}$ は水素原子、ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子など）、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基（例、メチル、エチル、プロピル、トリフルオロメチルなど）またはハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、トリフルオロメトキシなど）を示す。〕で表される化合物またはその塩は、化合物（I b）またはその塩を製造するための新規な合成中間体である。この合成中間体は、自体公知の方法、例えば特開平8-253447号公報、特開平10-81665号公報、特開平11-71350号公報などに記載されている方法あるいはそれに準じる方法に従って製造することができる。

化合物（I）またはその医薬的に許容される塩は、優れたMCH受容体拮抗作用を有するため、MCHに起因する疾患の予防・治療剤として有用である。また、本発明化合物は、毒性も低く、経口吸収性および脳内移行性に優れている。

したがって、化合物（I）またはその医薬的に許容される塩を含有するメラニン凝集ホルモン拮抗剤（以下、MCH拮抗剤と略記することがある）は、哺乳動物（例えば、ラット、マウス、モルモット、ウサギ、ヒツジ、ウマ、ブタ、ウシ、サル、ヒトなど）に対し、MCHに起因する疾患の予防・治療剤などとして安全に投与される。

ここで、MCHに起因する疾患としては、例えば、肥満症〔例、悪性肥満細胞症(malignant mastocytosis)、外因性肥満(exogenous obesity)、過インシュリン性肥満症(hyperinsular obesity)、過血漿性肥満(hyperplasmic obesity)、下垂体性肥満(hypophyseal adiposity)、減血漿性肥満症

(hypoplasmic obesity)、甲状腺機能低下肥満症(hypothyroid obesity)、視床下部性肥満(hypothalamic obesity)、症候性肥満症(symptomatic obesity)、小児肥満(infantile obesity)、上半身肥満(upper body obesity)、食事性肥満症(alimentary obesity)、性機能低下性肥満(hypogonadal obesity)、全身性肥満細胞症(systemic mastocytosis)、単純性肥満(simple obesity)、中心性肥満(central obesity)など]、摂食亢進症(hyperphagia)、情動障害、性機能障害などが挙げられる。

また、化合物(I)またはその医薬的に許容される塩は、糖尿病、糖尿病合併症(例、糖尿病性網膜症、糖尿病性神経症、糖尿病性腎症など)、動脈硬化症、  
10 膝関節炎などの生活習慣病の予防・治療薬としても有用である。

さらに、化合物またはその医薬的に許容される塩は、摂食抑制薬としても有用である。

本発明のMCH拮抗剤および医薬組成物は、食事療法(例、糖尿病の食事療法など)、運動療法と併用することもできる。

15 本発明のMCH拮抗剤および医薬組成物は、それぞれ化合物(I)、(I a)、(I b)、(I c)またはその医薬的に許容される塩を、そのままあるいは薬理学的に許容される担体とともに、自体公知の手段に従って製剤化することによって製造される。

薬理学的に許容される担体としては、製剤素材として慣用の各種有機あるいは無機担体物質、例えば、固形製剤における賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤  
20 ; 液状製剤における溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤、無痛化剤などが挙げられる。また、製剤化の際に、必要に応じて、防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤、吸着剤、湿潤剤などの添加物を用いることもできる。

賦形剤としては、例えば、乳糖、白糖、D-マンニトール、デンプン、コーン  
25 スターチ、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸などが挙げられる。

滑沢剤としては、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、コロイドシリカなどが挙げられる。

結合剤としては、例えば、結晶セルロース、白糖、D-マンニトール、デキストリン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロー



ス、ポリビニルピロリドン、デンプン、ショ糖、ゼラチン、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウムなどが挙げられる。

崩壊剤としては、例えば、デンプン、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース（L-HP C）などが挙げられる。

溶剤としては、例えば、注射用水、アルコール、プロピレングリコール、マクロゴール、ゴマ油、トウモロコシ油などが挙げられる。

溶解補助剤としては、例えば、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、D-マンニトール、安息香酸ベンジル、エタノール、トリスアミノメタン、コレステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウムなどが挙げられる。

懸濁化剤としては、例えば、ステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、モノステアリン酸グリセリンなどの界面活性剤；例えばポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースなどの親水性高分子などが挙げられる。

等張化剤としては、例えば、ブドウ糖、D-ソルビトール、塩化ナトリウム、グリセリン、D-マンニトールなどが挙げられる。

緩衝剤としては、例えば、リン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩などの緩衝液などが挙げられる。

無痛化剤としては、例えば、ベンジルアルコールなどが挙げられる。

防腐剤としては、例えば、パラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸などが挙げられる。

抗酸化剤としては、例えば、亜硫酸塩、アスコルビン酸などが挙げられる。

本発明のMCH拮抗剤および医薬組成物の剤型としては、例えば、錠剤（糖衣

錠、フィルムコーティング錠を含む)、散剤、顆粒剤、カプセル剤(ソフトカプセルを含む)、液剤などの経口剤;注射剤(例、皮下注射剤、静脈内注射剤、筋肉内注射剤、腹腔内注射剤など)、外用剤(例、経鼻投与製剤、経皮製剤、軟膏剤など)、坐剤(例、直腸坐剤、膣坐剤など)、徐放剤(例、徐放性マイクロカプセルなど)、ペレット、点滴剤などの非経口剤などとして、経口的または非経口的(例、局所、直腸、静脈投与等)に安全に投与することができる。

本発明のMCH拮抗剤中の化合物(I)またはその医薬的に許容される塩の含有量、および本発明の医薬組成物中の化合物(Ia)、(Ib)、(Ic)またはその医薬的に許容される塩の含有量は、例えば、それぞれMCH拮抗剤または医薬組成物全体の約0.1ないし100重量%である。

本発明のMCH拮抗剤および医薬組成物の投与量は、投与対象、投与ルート、疾患などにより適宜選択される。

例えば、本発明のMCH拮抗剤または医薬組成物を、肥満症の成人患者(体重約60kg)に経口投与する場合の1日当たりの投与量は、それぞれ有効成分である化合物(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)またはその医薬的に許容される塩として、約0.1ないし約500mg、好ましくは約1ないし約100mg、さらに好ましくは約5ないし約100mgであり、この量を1日1ないし数回に分けて投与することができる。

本発明のMCH拮抗剤および医薬組成物は、例えば、「肥満症の治療効果の増強」、「MCH拮抗剤の使用量の低減」などを目的として、本発明のMCH拮抗剤および医薬組成物に悪影響を及ぼさない併用薬剤を用いることができる。このような併用薬剤としては、例えば、「糖尿病治療薬」、「糖尿病合併症治療薬」、「MCH拮抗剤以外の抗肥満薬」、「高血圧治療薬」、「高脂血症治療薬」、「関節炎治療薬」、「抗不安薬」、「抗うつ薬」などが挙げられる。これらの併用薬剤は、2種以上を適宜の割合で組合わせて用いてもよい。

上記「糖尿病治療薬」としては、例えば、インスリン抵抗性改善薬、インスリン分泌促進薬、ビッグアニド剤、インスリン、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬、 $\beta$ 3アドレナリン受容体作動薬などが挙げられる。

インスリン抵抗性改善薬としては、例えば、ピオグリタゾンまたはその塩(好

ましくは塩酸塩)、トログリタゾン、ロシグリタゾンまたはその塩(好ましくはマレイン酸塩)、JTT-501、GI-262570、MCC-555、YM-440、DRF-2593、BM-13-1258、KRP-297、R-119702、CS-01.1などが挙げられる。

- 5     インスリン分泌促進薬としては、例えば、スルフォニル尿素剤が挙げられる。該スルフォニル尿素剤の具体例としては、例えば、トルブタミド、クロルプロパミド、トラザミド、アセトヘキサミド、グリクロピラミドおよびそのアンモニウム塩、グリベンクラミド、グリクラジド、グリメピリドなどが挙げられる。

上記以外にも、インスリン分泌促進剤としては、例えば、レバグリニド、ナテ  
10   グリニド、ミチグリニド(KAD-1229)、JTT-608などが挙げられる。

ビグアナイド剤としては、例えば、メトホルミン、ブホルミン、フェンホルミンなどが挙げられる。

- インスリンとしては、例えば、ウシ、ブタの膵臓から抽出された動物インスリン;  
15   ブタの膵臓から抽出されたインスリンから酵素的に合成された半合成ヒトインスリン;大腸菌、イーストを用い遺伝子工学的に合成したヒトインスリンなどが挙げられる。インスリンとしては、0.45から0.9(w/w)%の亜鉛を含むインスリン亜鉛;塩化亜鉛、硫酸プロタミンおよびインスリンから製造されるプロタミンインスリン亜鉛なども用いられる。さらに、インスリンは、そのフ  
20   ラグメントあるいは誘導体(例、INS-1など)であってもよい。

なお、インスリンには、超速効型、速効型、二相型、中間型、持続型など種々のものが含まれるが、これらは患者の病態により適宜選択できる。

$\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬としては、例えば、アカルボース、ボグリボース、ミグリトール、エミグリテートなどが挙げられる。

- 25    $\beta$ 3アドレナリン受容体作動薬としては、例えば、AJ-9677、BMS-196085、SB-226552、AZ40140などが挙げられる。

上記以外にも、「糖尿病治療薬」としては、例えば、エルゴセット、プラムリ  
ンタイド、レプチン、BAY-27-9955などが挙げられる。

上記「糖尿病合併症治療薬」としては、例えば、アルドース還元酵素阻害薬、

グリケーション阻害薬、プロテインキナーゼC阻害薬などが挙げられる。

アルドース還元酵素阻害剤としては、例えば、トルレスタット；エパルレスタット；イミレスタット；ゼナレスタット；SNK-860；ゾボルレスタット；ARI-509；AS-3201などが挙げられる。

5     グリケーション阻害薬としては、例えば、ピマゲジンなどが挙げられる。

プロテインキナーゼC阻害薬としては、例えば、NGF、LY-333531などが挙げられる。

上記以外にも、「糖尿病合併症治療薬」としては、例えば、アルプロスタジル、塩酸チアプリド、シロスタゾール、塩酸メキシレチン、イコサペント酸エチル  
10     、メマンチン（memantine）、ピマゲドリン（pimagedline；ALT-711）などが挙げられる。

上記「MCH拮抗剤以外の抗肥満薬」としては、例えば、リパーゼ阻害薬、食欲抑制薬などが挙げられる。

リパーゼ阻害薬としては、例えば、オルリスタットなどが挙げられる。

15     食欲抑制薬としては、例えば、マジンドール、デクスフェンフラミン、フルオキセチン、シブトラミン、バイアミンなどが挙げられる。

上記以外にも、「MCH拮抗剤以外の抗肥満薬」としては、例えば、リブスタチンなどが挙げられる。

上記「高血圧治療薬」としては、例えば、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、  
20     カルシウム拮抗薬、カリウムチャンネル開口薬、アンジオテンシンII拮抗薬などが挙げられる。

アンジオテンシン変換酵素阻害薬としては、例えば、カプトプリル、エナラプリル、アラセプリル、（塩酸）デラプリル、リジノプリル、イミダプリル、ベナゼプリル、シラザプリル、テモカプリル、トランドラプリル、（塩酸）マニジピン  
25     などが挙げられる。

カルシウム拮抗薬としては、例えば、ニフェジピン、アムロジピン、エホニジピン、ニカルジピンなどが挙げられる。

カリウムチャンネル開口薬としては、例えば、レブクロマカリム、L-27152、AL 0671、NIP-121などが挙げられる。

アンジオテンシンII拮抗薬としては、例えば、ロサルタン、カンデサルタンシ  
レキシチル、バルサルタン、イルベサルタン、CS-866、E4177などが挙げられる

- 。 上記「高脂血症治療薬」としては、例えば、HMG-C o A還元酵素阻害薬、  
5 フィブラート系化合物などが挙げられる。

HMG-C o A還元酵素阻害薬としては、例えば、プラバスタチン、シンバス  
タチン、ロバスタチン、アトルバスタチン、フルバスタチン、リパンチル、セリ  
バスタチン、イタバスタチン、ZD-4522またはそれらの塩（例、ナトリウ  
ム塩など）などが挙げられる。

- 10 フィブラート系化合物としては、例えば、ベザフィブラート、クリノフィブラ  
ート、クロフィブラート、シンフィブラートなどが挙げられる。

上記「関節炎治療薬」としては、例えば、イブプロフェンなどが挙げられる

- 。 上記「抗不安薬」としては、例えば、クロルジアゼポキシド、ジアゼパム、  
15 オキサゾラム、メダゼパム、クロキサゾラム、プロマゼパム、ロラゼパム、ア  
ルプラゾラム、フルジアゼパムなどが挙げられる。

上記「抗うつ薬」としては、例えば、フルオキセチン、フルボキサミン、イ  
ミプラミン、パロキセチン、サートラリンなどが挙げられる。

- 前記した併用用薬剤の投与時期は限定されず、MCH拮抗剤または医薬組成物  
20 と併用用薬剤とを、投与対象に対し、同時に投与してもよいし、時間差をおいて  
投与してもよい。併用用薬剤の投与量は、臨床上用いられている投与量に準ずれ  
ばよく、投与対象、投与ルート、疾患、組み合わせ等により適宜選択することが  
できる。

- 併用用薬剤の投与形態は、特に限定されず、投与時に、MCH拮抗剤または医  
25 薬組成物と併用用薬剤とが組み合わされていればよい。このような投与形態とし  
ては、例えば、（１）MCH拮抗剤または医薬組成物と併用用薬剤とを同時に製  
剤化して得られる単一の製剤の投与、（２）MCH拮抗剤または医薬組成物と併  
用用薬剤とを別々に剤化して得られる２種の製剤の同一投与経路での同時投  
与、（３）MCH拮抗剤または医薬組成物と併用用薬剤とを別々に剤化して得

られる2種の製剤の同一投与経路での時間差をおいての投与、(4) MCH拮抗剤または医薬組成物と併用薬剤とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の異なる投与経路での同時投与、(5) MCH拮抗剤または医薬組成物と併用薬剤とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の異なる投与経路での時間差をおいての投与(例えば、MCH拮抗剤または医薬組成物; 併用薬剤の順序での投与、あるいは逆の順序での投与)などが挙げられる。

MCH拮抗剤または医薬組成物と併用薬剤との配合比は、投与対象、投与ルート、疾患等により適宜選択することができる。

10 本発明は、さらに下記の参考例、実施例、製剤例、実験例によって詳しく説明されるが、これらの例は本発明を限定するものではなく、また本発明の範囲を逸脱しない範囲で変化させてもよい。

以下の参考例、実施例中の「室温」は、0ないし30℃を示し、その他の定義は、次の意味を示す。

- |    |                   |   |                             |
|----|-------------------|---|-----------------------------|
| 15 | s                 | : | シングレット(singlet)             |
|    | d                 | : | ダブルット(doublet)              |
|    | t                 | : | トリプレット(triplet)             |
|    | q                 | : | クアルテット(quartet)             |
|    | m                 | : | マルチプレット(multiplet)          |
| 20 | br                | : | ブロード(broad)                 |
|    | brs               | : | ブロードシングレット(broad singlet)   |
|    | ABq               | : | ABクアルテット(ABquartet)         |
|    | dd                | : | ダブルダブルット(double doublet)    |
|    | J                 | : | カップリング定数(coupling constant) |
| 25 | Hz                | : | ヘルツ(Hertz)                  |
|    | CDCl <sub>3</sub> | : | 重クロロホルム                     |
|    | THF               | : | テトラヒドロフラン                   |
|    | DMF               | : | N,N-ジメチルホルムアミド              |
|    | DMSO              | : | ジメチルスルホキシド                  |

$^1\text{H-NMR}$  : プロトン核磁器共鳴 (測定はフリー体を用いた)

本明細書および図面において、塩基やアミノ酸などを略号で表示する場合、I  
UPAC-IUB Commission on Biochemical Nom  
enclatureによる略号あるいは当該分野における慣用略号に基づくも  
5 のであり、その例を下記する。またアミノ酸に関し光学異性体があり得る場合は  
、特に明示しなければL体を示すものとする。

	DNA	: デオキシリボ核酸
	cDNA	: 相補的デオキシリボ核酸
	A	: アデニン
10	T	: チミン
	G	: グアニン
	C	: シトシン
	RNA	: リボ核酸
	mRNA	: メッセンジャーリボ核酸
15	dATP	: デオキシアデノシン三リン酸
	dTTP	: デオキシチミジン三リン酸
	dGTP	: デオキシグアノシン三リン酸
	dCTP	: デオキシシチジン三リン酸
	ATP	: アデノシン三リン酸
20	EDTA	: エチレンジアミン四酢酸
	SDS	: ドデシル硫酸ナトリウム
	EIA	: エンザイムイムノアッセイ
	Gly	: グリシン
	Ala	: アラニン
25	Val	: バリン
	Leu	: ロイシン
	Ile	: イソロイシン
	Ser	: セリン
	Thr	: スレオニン

	C y s	: システイン
	M e t	: メチオニン
	G l u	: グルタミン酸
	A s p	: アスパラギン酸
5	L y s	: リジン
	A r g	: アルギニン
	H i s	: ヒスチジン
	P h e	: フェニルアラニン
	T y r	: チロシン
10	T r p	: トリプトファン
	P r o	: プロリン
	A s n	: アスパラギン
	G l n	: グルタミン
	p G l	: ピログルタミン酸
15	M e	: メチル基
	E t	: エチル基
	B u	: ブチル基
	P h	: フェニル基
	T C	: チアゾリジン-4 (R) -カルボキサミド基
20	また、本明細書中で繁用される置換基、保護基および試薬を下記の記号で表記する。	
	T o s	: p -トルエンスルホニル
	C H O	: ホルミル
	B z l	: ベンジル
25	C l <sub>2</sub> B z l	: 2, 6 -ジクロロベンジル
	B o m	: ベンジルオキシメチル
	Z	: ベンジルオキシカルボニル
	C l - Z	: 2 -クロロベンジルオキシカルボニル
	B r - Z	: 2 -ブロモベンジルオキシカルボニル



	Boc	: t-ブトキシカルボニル
	DNP	: ジニトロフェノール
	Trt	: トリチル
	Bum	: t-ブトキシメチル
5	Fmoc	: N-9-フルオレニルメトキシカルボニル
	HOBt	: 1-ヒドロキシベンズトリアゾール
	HOObt	: 3, 4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-4-オキソ- 1, 2, 3-ベンゾトリアジン
	HONB	: N-ヒドロキシ-5-ノルボルネン-2, 3-ジカル ボキシイミド
10	DCC	: N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド
	WSC	: 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カル ボジイミド塩酸塩
	DMAP	: 4-ジメチルアミノピリジン
15	IPE	: ジイソプロピルエーテル
	THF	: テトラヒドロフラン
	DMF	: N, N-ジメチルホルムアミド

本願明細書の配列表の配列番号は、以下の配列を示す。

〔配列番号：1〕

20 ラットSLC-1をコードするcDNAのスクリーニングに使用した合成DNAを示す。

〔配列番号：2〕

ラットSLC-1をコードするcDNAのスクリーニングに使用した合成DNAを示す。

〔配列番号：3〕

ラットSLC-1の全アミノ酸配列を示す。

25 〔配列番号：4〕

5'側にSal I認識配列が付加され、また3'側にSpe I認識配列が付加されたラットSLC-1cDNAの全塩基配列を示す。

〔配列番号：5〕

ラットSLC-1発現CHO細胞の各クローンにおけるSLC-1mRNAの発現量を測定する

ために使用したリボプローブ (riboprobe) を示す。

〔配列番号：6〕

ヒトSLC-1をコードするcDNAを取得するために使用した合成DNAを示す。

〔配列番号：7〕

- 5 ヒトSLC-1をコードするcDNAを2本鎖にするために使用したプライマーを示す。

〔配列番号：8〕

ヒトSLC-1をコードするcDNA全塩基配列を示す。

〔配列番号：9〕

ヒトSLC-1の全アミノ酸配列を示す。

- 10 〔配列番号：10〕

ヒトSLC-1(S)をコードするcDNAのスクリーニングに使用した合成DNAを示す。

〔配列番号：11〕

ヒトSLC-1(S)をコードするcDNAのスクリーニングに使用した合成DNAを示す。

〔配列番号：12〕

- 15 ヒトSLC-1(L)をコードするcDNAのスクリーニングに使用した合成DNAを示す。

〔配列番号：13〕

ヒトSLC-1(L)をコードするcDNAのスクリーニングに使用した合成DNAを示す。

〔配列番号：14〕

5'側にSal I認識配列が付加され、また3'側にSpe I認識配列が付加されたヒト  
20 SLC-1(S) cDNAの全塩基配列を示す。

〔配列番号：15〕

5'側にSal I認識配列が付加され、また3'側にSpe I認識配列が付加されたヒト  
SLC-1(L) cDNAの全塩基配列を示す。

〔配列番号：16〕

- 25 ヒトSLC-1(S) 発現CHO細胞およびヒトSLC-1(L) 発現CHO細胞の各クローンにおけるSLC-1mRNAの発現量を測定するために使用したリボプローブ (riboprobe) を示す。

参考例6-Dで得られた配列番号：9で表される塩基配列をコードするDNAを含むプラスミドによる形質転換体 *Escherichia coli* DH10B/phSLC1L8は、平成11

年2月1日から通商産業省工業技術院生命工学工業技術研究所（NIBH）に寄託番号FERM BP-6632として、平成11年1月21日から財団法人・発酵研究所（IFO）に寄託番号IFO 16254として寄託されている。

## 5 実施例

以下の参考例IA～IVAは、特開平8-253447号公報に従って製造することができる。

参考例IA-1：1-（5-アミノ-4，4-ジフェニルペンチル）-4-フェニル  
10      ニルピペリジン 1-（5-ホルムアミノ-4，4-ジフェニルペンチル）-4  
        -フェニルピペリジン

参考例IA-2：3，4-ジヒドロ-6-メトキシ-1'-（5-アミノ-4，  
        4-ジフェニルペンチル）スピロ〔ナフタレン-2（1H），2'-ピペリジン  
        〕

参考例IA-3：1-〔5-アミノ-4-（4-メトキシフェニル）-4-フェ  
15      ニルペンチル〕-4-フェニルピペリジン

参考例IA-4：1-〔5-アミノ-4，4-ビス（4-クロロフェニル）ペン  
        チル〕-4-（4-フルオロフェニル）ピペラジン

参考例IA-5：3，4-ジヒドロ-6-メトキシ-1'-（6-アミノ-4，  
        4-ジフェニルヘキシル）スピロ〔ナフタレン-2（1H），2'-ピペリジン  
20      〕

参考例IA-6：3，4-ジヒドロ-6，7-ジメトキシ-1'-（7-アミ  
        ノ-4，4-ジフェニルヘプチル）スピロ〔ナフタレン-2（1H），2'-ピ  
        ペリジン〕

参考例IIA-1：1-（N，N-ジメチルアミノ）-4，4-ジフェニル-5-  
25      （ホルミルアミノ）ペンタン

参考例IIA-2：1-（N-ベンジル-N-メチルアミノ）-4，4-ジフェニ  
        ル-5-（ホルミルアミノ）ペンタン 塩酸塩

参考例IIA-3：4，4-ジフェニル-5-ホルミルアミノ-1-（ホルホリノ  
        ）ペンタン 塩酸塩

参考例IIA-4: 4, 4-ジフェニル-5-ホルミルアミノ-1-(2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-3-イル) ペンタン 塩酸塩

参考例IIA-5: 4, 4-ジフェニル-5-ホルミルアミノ-1-(4-フェニルピペリジノ) ペンタン 塩酸塩

- 5 参考例IIA-6: 1-[4-(4-フルオロフェニル) ピペラジン-1-イル]-5-ホルミルアミノ-4, 4-ジフェニルペンタン 2塩酸塩

参考例IIA-7: 3, 4-ジヒドロ-6-メトキシ-1'-(5-ホルミルアミノ-4, 4-ジフェニルペンチル) スピロ [ナフタレン-2 (1H), 2'-ピペリジン] 2塩酸塩

- 10 参考例IIA-8: 1-ベンジルアミノ-4, 4-ジフェニル-5-(トシルアミノ) ペンタン 塩酸塩

参考例IIA-9: 1-(N-ベンジル-N-メチルアミノ)-4, 4-ジフェニル-5-(トシルアミノ) ペンタン 塩酸塩

- 15 参考例IIA-10: 4, 4-ジフェニル-1-(3-ニトロベンジルアミノ)-5-(トシルアミノ) ペンタン 塩酸塩

参考例IIA-11: 1-(3-アミノベンジルアミノ)-4, 4-ジフェニル-5-(トシルアミノ) ペンタン

参考例IIA-12: 4, 4-ジフェニル-1-[3-(メトキシカルボニル) ベンジルアミノ]-5-(トシルアミノ) ペンタン 塩酸塩

- 20 参考例IIA-13: 4, 4-ジフェニル-1-(2-ピコリルアミノ)-5-(トシルアミノ) ペンタン 2塩酸塩

参考例IIA-14: 4, 4-ジフェニル-1-(1-ヘキサメチレンイミノ)-5-(トシルアミノ) ペンタン 塩酸塩

- 25 参考例IIA-15: 4, 4-ジフェニル-1-(4-フェニルピペラジン-1-イル)-5-(トシルアミノ) ペンタン

参考例IIA-16: 4, 4-ジフェニル-1-[4-(2-メトキシフェニル) ピペラジン-1-イル]-5-(トシルアミノ) ペンタン 塩酸塩

参考例IIA-17: 4, 4-ジフェニル-5-メシルアミノ-1-(4-フェニルピペリジノ) ペンタン 塩酸塩

参考例IIA-18: 5-ベンゼンスルホニルアミノ-4, 4-ジフェニル-1-(4-フェニルピペリジノ) ペンタン

参考例IIA-19: 4, 4-ジフェニル-1-(4-フェニルピペリジノ)-5-(2, 4, 6-トリメチルベンゼンスルホニルアミノ) ペンタン

5 参考例IIA-20: 4, 4-ジフェニル-1-(4-フェニルピペリジノ)-5-(2, 4, 6-トリイソプロピルベンゼンスルホニルアミノ) ペンタン

参考例IIA-21: 4, 4-ジフェニル-5-(1-ナフチルスルホニルアミノ)-1-(4-フェニルピペリジノ) ペンタン

10 参考例IIA-22: 4, 4-ジフェニル-5-(2-ナフチルスルホニルアミノ)-1-(4-フェニルピペリジノ) ペンタン

参考例IIA-23: 3, 4-ジヒドロ-6-メトキシ-1'-(5-アセチルアミノ-4, 4-ジフェニルペンチル) スピロ[ナフタレン-2(1H), 2'-ピペリジン] 2塩酸塩

15 参考例IIA-24: 3, 4-ジヒドロ-6-メトキシ-1'-(5-トシルアミノ-4, 4-ジフェニルペンチル) スピロ[ナフタレン-2(1H), 2'-ピペリジン] 2塩酸塩

参考例IIA-25: 4-(4-クロロフェニル)-5-ホルミルアミノ-4-フェニル-1-(4-フェニルピペリジノ) ペンタン 塩酸塩

20 参考例IIA-26: 4-(4-クロロフェニル)-5-ホルミルアミノ-4-フェニル-1-(4-フェニルピペラジン-1-イル) ペンタン 2塩酸塩

参考例IIA-27: 4-(4-クロロフェニル)-1-[4-(4-フルオロフェニル) ピペラジン-1-イル]-5-ホルミルアミノ-4-フェニルペンタン 2塩酸塩

25 参考例IIA-28: 4-(4-クロロフェニル)-1-[4-(ジフェニルメチル) ピペラジン-1-イル]-5-ホルミルアミノ-4-フェニルペンタン

参考例IIA-29: 5-ホルミルアミノ-4-(4-メトキシフェニル)-4-フェニル-1-(4-フェニルピペリジノ) ペンタン 塩酸塩

参考例IIA-30: 4-(4-メトキシフェニル)-5-(1-ナフチルスルホニルアミノ)-4-フェニル-1-(4-フェニルピペリジノ) ペンタン 塩酸

## 塩

参考例IIA-31: 4, 4-ビス(4-クロロフェニル)-1-[4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル]-5-(ホルミルアミノ)ペンタン 2  
塩酸塩

- 5 参考例IIA-32: 4, 4-ビス(4-クロロフェニル)-1-[4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル]-5-(メシルアミノ)ペンタン 2  
塩酸塩

参考例IIA-33: 4, 4-ビス(4-クロロフェニル)-1-[4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル]-5-(トシルアミノ)ペンタン 2

- 10 塩酸塩

参考例IIA-34: 1-[4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル]-6-ホルミルアミノ-5, 5-ジフェニルヘキサン 2塩酸塩

参考例IIA-35: 1-[4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル]-6-ホルミルアミノ-4, 4-ジフェニルヘキサン 2塩酸塩

- 15 参考例IIA-36: 4, 4-ジフェニル-1-(4-フェニルピペリジノ)-6-(トシルアミノ)ヘキサン 塩酸塩

参考例IIA-37: 3, 4-ジヒドロ-6-メトキシ-1'-(6-アセチルアミノ-4, 4-ジフェニルヘキシル)スピロ[ナフタレン-2(1H), 2'-ピペリジン] 2塩酸塩

- 20 参考例IIA-38: 3, 4-ジヒドロ-6-メトキシ-1'-(6-トシルアミノ-4, 4-ジフェニルヘキシル)スピロ[ナフタレン-2(1H), 2'-ピペリジン] 塩酸塩

参考例IIA-39: 3, 4-ジヒドロ-6-メトキシ-1'-(6-ベンジルアミノ-4, 4-ジフェニルヘキシル)スピロ[ナフタレン-2(1H), 2'-

- 25 ピペリジン] 2塩酸塩

参考例IIA-40: 7-アセチルアミノ-4, 4-ジフェニル-1-[3-(メトキシカルボニル)ベンジルアミノ]ヘプタン 2塩酸塩

参考例IIA-41: 7-アセチルアミノ-4, 4-ジフェニル-1-( $\beta$ -フェネチルアミノ)ヘプタン 2塩酸塩

参考例IIA-42: 7-アセチルアミノ-1-[2-(6, 7-ジメトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフチルアミノ)]-4, 4-ジフェニルヘプタン  
2 塩酸塩

参考例IIA-43: 7-アセチルアミノ-1-{N-ベンジル-N-[2-(6, 7-ジメトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフチル)]アミノ}-4, 4-ジフェニルヘプタン 2 塩酸塩

参考例IIA-44: 1'-[7-アセチルアミノ-4, 4-ジフェニルヘプチル]-3, 4-ジヒドロ-8-メトキシスピロ[ナフタレン-2(1H), 2'-ピペリジン] 2 塩酸塩

10 参考例IIA-45: 1'-[7-アセチルアミノ-4, 4-ジフェニルヘプチル]-3, 4-ジヒドロ-6-メトキシスピロ[ナフタレン-2(1H), 2'-ピペリジン] 2 塩酸塩

参考例IIA-46: 1'-[7-アセチルアミノ-4, 4-ジフェニルヘプチル]-3, 4-ジヒドロ-6, 7-ジメトキシスピロ[ナフタレン-2(1H), 2'-ピペリジン] 2 塩酸塩

参考例IIA-47: 1'-[7-(シクロヘキシルアセチル)アミノ-4, 4-ジフェニルヘプチル]-3, 4-ジヒドロ-6, 7-ジメトキシスピロ[ナフタレン-2(1H), 2'-ピペリジン] 塩酸塩

参考例IIA-48: 3, 4-ジヒドロ-6, 7-ジメトキシ-1'-[4, 4-ジフェニル-7-(フェニルアセチルアミノ)ヘプチル]スピロ[ナフタレン-2(1H), 2'-ピペリジン] 塩酸塩

参考例IIA-49: 3, 4-ジヒドロ-6, 7-ジメトキシ-1'-[4, 4-ジフェニル-7-{(2-フルオロフェニルアセチル)アミノ}ヘプチル]スピロ[ナフタレン-2(1H), 2'-ピペリジン] 塩酸塩

25 参考例IIA-50: 3, 4-ジヒドロ-6, 7-ジメトキシ-1'-[4, 4-ジフェニル-7-{(4-フルオロフェニルアセチル)アミノ}ヘプチル]スピロ[ナフタレン-2(1H), 2'-ピペリジン] 塩酸塩

参考例IIA-51: 3, 4-ジヒドロ-6, 7-ジメトキシ-1'-[4, 4-ジフェニル-7-{(4-クロロフェニルアセチル)アミノ}ヘプチル]スピロ

〔ナフタレン-2 (1H), 2'-ピペリジン〕 塩酸塩

参考例IIA-52: 3, 4-ジヒドロ-6, 7-ジメトキシ-1'-〔4, 4-ジフェニル-7-〔(3-ニトロフェニルアセチル) アミノ〕 ヘプチル〕 スピロ

〔ナフタレン-2 (1H), 2'-ピペリジン〕 塩酸塩

5 参考例IIA-53: 3, 4-ジヒドロ-6, 7-ジメトキシ-1'-〔4, 4-ジフェニル-7-〔(4-ニトロフェニルアセチル) アミノ〕 ヘプチル〕 スピロ

〔ナフタレン-2 (1H), 2'-ピペリジン〕 塩酸塩

参考例IIA-54: 3, 4-ジヒドロ-6, 7-ジメトキシ-1'-〔4, 4-ジフェニル-7-〔(4-メチルフェニルアセチル) アミノ〕 ヘプチル〕 スピロ

10 〔ナフタレン-2 (1H), 2'-ピペリジン〕 塩酸塩

参考例IIA-55: 3, 4-ジヒドロ-6, 7-ジメトキシ-1'-〔4, 4-ジフェニル-7-〔(4-トリフルオロメチルフェニルアセチル) アミノ〕 ヘプチル〕 スピロ

〔ナフタレン-2 (1H), 2'-ピペリジン〕 塩酸塩

参考例IIA-56: 3, 4-ジヒドロ-6, 7-ジメトキシ-1'-〔4, 4-ジフェニル-7-〔(2-メトキシフェニルアセチル) アミノ〕 ヘプチル〕 スピロ

15 〔ナフタレン-2 (1H), 2'-ピペリジン〕 塩酸塩

参考例IIA-57: 3, 4-ジヒドロ-6, 7-ジメトキシ-1'-〔4, 4-ジフェニル-7-〔(3-メトキシフェニルアセチル) アミノ〕 ヘプチル〕 スピロ

〔ナフタレン-2 (1H), 2'-ピペリジン〕 塩酸塩

20 参考例IIA-58: 3, 4-ジヒドロ-6, 7-ジメトキシ-1'-〔4, 4-ジフェニル-7-〔(4-メトキシフェニルアセチル) アミノ〕 ヘプチル〕 スピロ

〔ナフタレン-2 (1H), 2'-ピペリジン〕 塩酸塩

参考例IIA-59: 3, 4-ジヒドロ-6, 7-ジメトキシ-1'-〔7-〔(3, 4-ジメトキシフェニルアセチル) アミノ〕 -4, 4-ジフェニルヘプチル

25 〕 スピロ〔ナフタレン-2 (1H), 2'-ピペリジン〕 塩酸塩

参考例IIA-60: 3, 4-ジヒドロ-6, 7-ジメトキシ-1'-〔4, 4-ジフェニル-7-〔(3, 4-メチレンジオキシフェニルアセチル) アミノ〕 ヘプチル〕 スピロ

〔ナフタレン-2 (1H), 2'-ピペリジン〕 塩酸塩

参考例IIA-61: 3, 4-ジヒドロ-6, 7-ジメトキシ-1'-〔4, 4-



ジフェニル-7-[(フェノキシアセチル)アミノ]ヘプチル}スピロ[ナフタレン-2(1H), 2'-ピペリジン] 塩酸塩

参考例IIA-62: 3, 4-ジヒドロ-6, 7-ジメトキシ-1'-[4, 4-ジフェニル-7-[(2-チエニルアセチル)アミノ]ヘプチル}スピロ[ナフタレン-2(1H), 2'-ピペリジン] 塩酸塩

参考例IIA-63: 3, 4-ジヒドロ-6, 7-ジメトキシ-1'-[4, 4-ジフェニル-7-[(3-チエニルアセチル)アミノ]ヘプチル}スピロ[ナフタレン-2(1H), 2'-ピペリジン] 塩酸塩

参考例IIA-64: 3, 4-ジヒドロ-6, 7-ジメトキシ-1'-[4, 4-ジフェニル-7-[(3-フェニルプロピオニル)アミノ]ヘプチル}スピロ[ナフタレン-2(1H), 2'-ピペリジン] 塩酸塩

参考例IIA-65: 3, 4-ジヒドロ-6, 7-ジメトキシ-1'-[4, 4-ジフェニル-7-[(3-(4-メトキシフェニル)プロピオニル)アミノ]ヘプチル}スピロ[ナフタレン-2(1H), 2'-ピペリジン] 塩酸塩

参考例IIA-66: 3, 4-ジヒドロ-6, 7-ジメトキシ-1'-[4, 4-ジフェニル-7-[(1-ナフチルアセチル)アミノ]ヘプチル}スピロ[ナフタレン-2(1H), 2'-ピペリジン] 塩酸塩

参考例IIA-67: 3, 4-ジヒドロ-6, 7-ジメトキシ-1'-[4, 4-ジフェニル-7-[(2-ナフチルアセチル)アミノ]ヘプチル}スピロ[ナフタレン-2(1H), 2'-ピペリジン] 塩酸塩

参考例IIA-68: 3, 4-ジヒドロ-6, 7-ジメトキシ-1'-[4, 4-ビス(4-フルオロフェニル)-7-[(4-メトキシフェニルアセチル)アミノ]ヘプチル}スピロ[ナフタレン-2(1H), 2'-ピペリジン] 塩酸塩

参考例IIIA-1:

- 25 (1) 4, 4-ジフェニル-5-ヒドロキシ-6-ヘプテンニトリル  
 (2) 7-(6, 7-ジメトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-スピロ-2'-ピペリジン-1'-イル)-4, 4-ジフェニル-5-ヘプテンニトリル 塩酸塩  
 (3) 1-(7-アミノ-4, 4-ジフェニル-2-ヘプテニル)-6', 7'-

ジメトキシ-1', 2', 3', 4'-テトラヒドロナフタレン-2'-スピロ  
-2-ピペリジン

参考例IIIA-2: N-(7-(6, 7-ジメトキシ-1, 2, 3, 4-テトラ  
ヒドロナフタレン-2-スピロ-2'-ピペリジン-1'-イル)-4, 4-ジ  
5 フェニル-5-ヘプテニル)-3-(4-メトキシフェニル)プロピオンアミド  
塩酸塩

参考例IVA-1: 4, 4-ジフェニル-1-[(6-メトキシ-1, 2, 3, 4  
-テトラヒドロ-2-ナフチル)アミノ]-7-[[3-(4-メトキシフェニ  
ル)プロピオニル]アミノ]ヘプタン 塩酸塩

10 参考例IVA-2: 4, 4-ジフェニル-1-[3-(4-メトキシフェニル)ピ  
ペリジノ]-7-[[3-(4-メトキシフェニル)プロピオニル]アミノ]ヘ  
プタン 塩酸塩

参考例IVA-3: 4, 4-ジフェニル-1-(4-フェニルピペリジノ)-7-  
[(3-フェニルプロピオニル)アミノ]ヘプタン 塩酸塩

15 参考例IVA-4: 4, 4-ジフェニル-1-[4-(3-メトキシフェニル)ピ  
ペリジノ]-7-[(3-フェニルプロピオニル)アミノ]ヘプタン 塩酸塩

参考例IVA-5: 4, 4-ジフェニル-1-[4-(4-メトキシフェニル)ピ  
ペリジノ]-7-[[3-(4-メトキシフェニル)プロピオニル]アミノ]ヘ  
プタン 塩酸塩

20 参考例IVA-6: 4, 4-ジフェニル-7-[[3-(4-メトキシフェニル)  
プロピオニル]アミノ]-1-[2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-3(1H)-  
ベンズアゼピン-3-イル]ヘプタン 塩酸塩

参考例IVA-7: 1-[7-アセチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-3(1  
H)-ベンズアゼピン-3-イル]-4, 4-ジフェニル-7-[[3-(4-  
25 メトキシフェニル)プロピオニル]アミノ]ヘプタン 塩酸塩

参考例IVA-8: 4, 4-ジフェニル-1-(7, 8-ジメトキシ-2, 3, 4  
, 5-テトラヒドロ-3(1H)-ベンズアゼピン-3-イル)-7-[[3-  
(4-メトキシフェニル)プロピオニル]アミノ]ヘプタン 塩酸塩

参考例IVA-9: 1-(8, 9-ジメトキシ-6, 6-ジメチル-1, 2, 3

, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-3-ベンズアゾシン-3-イル)-4, 4-ジフェニル-7-{[3-(4-メトキシフェニル)プロピオニル]アミノ}ヘプタン 塩酸塩

参考例IVA-10: 4, 4-ジフェニル-7-{[3-(4-メトキシフェニル)プロピオニル]アミノ}-1-(シス-1, 2, 3, 4, 4a, 9, 10, 10a-オクタヒドロベンゾ[f]キノリン-1-イル)ヘプタン 塩酸塩

参考例IVA-11: 1-(3-アザ-6-メチル-1, 1a, 2, 3, 4, 4a-ヘキサヒドロ-9-フルオレノン-3-イル)-4, 4-ジフェニル-7-{[3-(4-メトキシフェニル)プロピオニル]アミノ}ヘプタン 塩酸塩

10 参考例IVA-12: 3, 4-ジヒドロ-1'-{4, 4-ジフェニル-7-{[3-(4-メトキシフェニル)プロピオニル]アミノ}ヘプチル}スピロ[ナフタレン-2(1H), 2'-ピロリジン] 塩酸塩

参考例IVA-13: 3, 4-ジヒドロ-6-メトキシ-1'-{4, 4-ジフェニル-7-{[3-(4-メトキシフェニル)プロピオニル]アミノ}ヘプチル}スピロ[ナフタレン-2(1H), 2'-ピペリジン] 2塩酸塩

参考例IVA-14: 6-エトキシ-3, 4-ジヒドロ-1'-{4, 4-ジフェニル-7-{[3-(4-メトキシフェニル)プロピオニル]アミノ}ヘプチル}スピロ[ナフタレン-2(1H), 2'-ピペリジン] 塩酸塩

20 参考例IVA-15: 3, 4-ジヒドロ-6, 7-ジメトキシ-1'-{4, 4-ジフェニル-7-{[3-(4-ジメチルアミノフェニル)プロピオニル]アミノ}ヘプチル}スピロ[ナフタレン-2(1H), 2'-ピペリジン] 塩酸塩

参考例IVA-16: 3, 4-ジヒドロ-6, 7-ジメトキシ-1'-{4, 4-ジフェニル-7-{[3-(4-フルオロフェニル)プロピオニル]アミノ}ヘプチル}スピロ[ナフタレン-2(1H), 2'-ピペリジン] 塩酸塩

25 参考例IVA-17: 3, 4-ジヒドロ-6, 7-ジメトキシ-1'-{7-{[3-(4-クロロフェニル)プロピオニル]アミノ}-4, 4-ジフェニルヘプチル}スピロ[ナフタレン-2(1H), 2'-ピペリジン] 塩酸塩

参考例IVA-18: 3, 4-ジヒドロ-6, 7-ジメトキシ-1'-{7-{[3-(3, 5-ジフルオロフェニル)プロピオニル]アミノ}-4, 4-ジフェ

ニルヘプチル} スピロ [ナフタレン-2 (1H), 2' -ピペリジン] 塩酸塩  
参考例IVA-19: 3, 4-ジヒドロ-6, 7-ジメトキシ-1' - {4, 4-ジフェニル-7- { [3- (4-ピリジル) プロピオニル] アミノ} ヘプチル} スピロ [ナフタレン-2 (1H), 2' -ピペリジン] 2塩酸塩

5 参考例IVA-20: 3, 4-ジヒドロ-6, 7-ジメトキシ-1' - {4, 4-ジフェニル-7- { [2- (5-メトキシインダン) カルボニル] アミノ} ヘプチル} スピロ [ナフタレン-2 (1H), 2' -ピペリジン] 塩酸塩

参考例IVA-21: 3, 4-ジヒドロ-6, 7-ジメトキシ-1' - {4, 4-ジフェニル-7- { [3- (3, 4-メチレンジオキシフェニル) プロピオニル] アミノ} ヘプチル} スピロ [ナフタレン-2 (1H), 2' -ピペリジン] 塩酸塩

参考例IVA-22: 3, 4-ジヒドロ-6, 7-ジメトキシ-1' - {4, 4-ジフェニル-7- { [3- (4-メトキシフェニル) プロピオニル] アミノ} ヘプチル} スピロ [ナフタレン-2 (1H), 2' -ピペリジン] -1-オン 塩酸塩

参考例IVA-23: 3, 4-ジヒドロ-6-メトキシ-5-ニトロ-1' - {4, 4-ジフェニル-7- { [3- (4-メトキシフェニル) プロピオニル] アミノ} ヘプチル} スピロ [ナフタレン-2 (1H), 2' -ピペリジン] 塩酸塩

参考例IVA-24: 3, 4-ジヒドロ-6-メトキシ-7-ニトロ-1' - {4, 4-ジフェニル-7- { [3- (4-メトキシフェニル) プロピオニル] アミノ} ヘプチル} スピロ [ナフタレン-2 (1H), 2' -ピペリジン] 塩酸塩

参考例IVA-25: 7-アミノ-3, 4-ジヒドロ-6-メトキシ-1' - {4, 4-ジフェニル-7- { [3- (4-メトキシフェニル) プロピオニル] アミノ} ヘプチル} スピロ [ナフタレン-2 (1H), 2' -ピペリジン] 2塩酸塩

参考例IVA-26: 7-アセチルアミノ-3, 4-ジヒドロ-6-メトキシ-1' - {4, 4-ジフェニル-7- { [3- (4-メトキシフェニル) プロピオニル] アミノ} ヘプチル} スピロ [ナフタレン-2 (1H), 2' -ピペリジン] 塩酸塩

参考例IVA-27: 7-アセチル-3, 4-ジヒドロ-6-メトキシ-1'-{  
4, 4-ジフェニル-7-{{3-(4-メトキシフェニル)プロピオニル}ア  
ミノ}ヘプチル}スピロ[ナフタレン-2(1H), 2'-ピペリジン] 塩酸  
塩

5 参考例IVA-28: 3, 4-ジヒドロ-6, 7-メチレンジオキシ-1'-{4,  
4-ジフェニル-7-{{3-(4-メトキシフェニル)プロピオニル}アミ  
ノ}ヘプチル}スピロ[ナフタレン-2(1H), 2'-ピペリジン] 塩酸塩

参考例IVA-29: 6, 7-ジエトキシ-3, 4-ジヒドロ-1'-{4, 4-  
ジフェニル-7-{{3-(4-メトキシフェニル)プロピオニル}アミノ}ヘ  
10 プチル}スピロ[ナフタレン-2(1H), 2'-ピペリジン] 塩酸塩

参考例IVA-30: 3, 4-ジヒドロ-1'-{4, 4-ジフェニル-7-{{3-  
(4-メトキシフェニル)プロピオニル}アミノ}ヘプチル}スピロ[ナフ  
タレン-2(1H), 2'-ヘキサメチレンイミン] 塩酸塩

参考例IVA-31: (+)-3, 4-ジヒドロ-6-メトキシ-1'-{4, 4-  
15 -ジフェニル-7-{{(4-メトキシフェニルアセチル)アミノ}ヘプチル}ス  
ピロ[ナフタレン-2(1H), 2'-ピペリジン] 塩酸塩

参考例IVA-32: (-)-3, 4-ジヒドロ-6-メトキシ-1'-{4, 4-  
-ジフェニル-7-{{(4-メトキシフェニルアセチル)アミノ}ヘプチル}ス  
ピロ[ナフタレン-2(1H), 2'-ピペリジン] 塩酸塩

20 参考例IVA-33: (-)-3, 4-ジヒドロ-6, 7-ジメトキシ-1'-{  
4, 4-ジフェニル-7-{{(4-メトキシフェニルアセチル)アミノ}ヘプチ  
ル}スピロ[ナフタレン-2(1H), 2'-ピペリジン]-1-オン塩酸塩

参考例IVA-34: (-)-3, 4-ジヒドロ-6, 7-ジメトキシ-1'-{  
4, 4-ジフェニル-7-{{(4-フルオロフェニルアセチル)アミノ}ヘプチ  
25 ル}スピロ[ナフタレン-2(1H), 2'-ピペリジン] 塩酸塩

参考例IVA-35: (+)-3, 4-ジヒドロ-6, 7-ジメトキシ-1'-{  
4, 4-ジフェニル-7-{{(4-フルオロフェニルアセチル)アミノ}ヘプチ  
ル}スピロ[ナフタレン-2(1H), 2'-ピペリジン] 塩酸塩

参考例IVA-36: (-)-3, 4-ジヒドロ-6, 7-ジメトキシ-1'-{

4, 4-ジフェニル-7- { [3- (4-フルオロフェニル) プロピオニル] ア  
ミノ} ヘプチル} スピロ [ナフタレン-2 (1H), 2'-ピペリジン] 塩酸  
塩

参考例IVA-37: (+) -3, 4-ジヒドロ-6, 7-ジメトキシ-1'- {  
5 4, 4-ジフェニル-7- { [3- (4-フルオロフェニル) プロピオニル] ア  
ミノ} ヘプチル} スピロ [ナフタレン-2 (1H), 2'-ピペリジン] 塩酸  
塩

参考例IVA-38: (+) -3, 4-ジヒドロ-6, 7-ジメトキシ-1'- {  
7- { [3- (4-クロロフェニル) プロピオニル] アミノ} -4, 4-ジフェ  
10 ニルヘプチル} スピロ [ナフタレン-2 (1H), 2'-ピペリジン] 塩酸塩

参考例IVA-39: (-) -3, 4-ジヒドロ-6, 7-ジメトキシ-1'- {  
7- { [3- (4-クロロフェニル) プロピオニル] アミノ} -4, 4-ジフェ  
ニルヘプチル} スピロ [ナフタレン-2 (1H), 2'-ピペリジン] 塩酸塩

参考例IVA-40: (-) -3, 4-ジヒドロ-6, 7-ジメトキシ-1'- {  
15 4, 4-ジフェニル-7- { [3- (4-メトキシフェニル) プロピオニル] ア  
ミノ} ヘプチル} スピロ [ナフタレン-2 (1H), 2'-ピペリジン] 塩酸  
塩

参考例IVA-41: (+) -3, 4-ジヒドロ-6, 7-ジメトキシ-1'- {  
4, 4-ジフェニル-7- { [3- (4-メトキシフェニル) プロピオニル] ア  
20 ミノ} ヘプチル} スピロ [ナフタレン-2 (1H), 2'-ピペリジン] 塩酸  
塩

参考例IVA-42: 3, 4-ジヒドロ-4'- {4, 4-ジフェニル-7- { [3- (4-メトキシフェニル) プロピオニル] アミノ} ヘプチル} スピロ [ナフ  
タレン-2 (1H), 3'-モルホリン] 塩酸塩

25 参考例IVA-43: 3, 4-ジヒドロ-7-メトキシ-4'- {4, 4-ジフェ  
ニル-7- { [3- (4-メトキシフェニル) プロピオニルアミノ] ヘプチル} ス  
ピロ [ナフタレン-2 (1H), 3'-モルホリン] 塩酸塩

参考例IVA-44: 3, 4-ジヒドロ-6, 7-ジメトキシ-4'- {4, 4-  
ジフェニル-7- { [3- (4-メトキシフェニル) プロピオニルアミノ] ヘプチ

ル}スピロ〔ナフタレン-2 (1H), 3'-モルホリン〕塩酸塩

参考例IVA-45: 3, 4-ジヒドロ-6, 7-ジメトキシ-4'-メチル-1'-{4, 4-ジフェニル-7-[3-(4-メトキシフェニル)プロピオニルアミノ]ヘプチル}スピロ〔ナフタレン-2 (1H), 2'-ピペラジン〕2塩酸塩

5

参考例1B~40Bは、特開平10-81665号公報に従って製造することができる。

参考例1B-1: 5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-1-ホルミルアミノ-2, 2-ジフェニルペンタン 塩酸塩

10 参考例1B-2: 5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル]-1-ホルミルアミノ-2, 2-ジフェニルペンタン 2塩酸塩

参考例1B-3: 1-ホルミルアミノ-5-(4-ヒドロキシ-4-フェニルピペリジノ)-2, 2-ジフェニルペンタン 塩酸塩

15 参考例1B-4: 5-[4-(4-トリフルオロメチルフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-1-ホルミルアミノ-2, 2-ジフェニルペンタン 塩酸塩

参考例1B-5: 5-[4-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-4-ヒドロキシピペリジノ]-1-ホルミルアミノ-2, 2-ジフェニルペンタン 塩酸塩

20 参考例1B-6: 5-[4-(3, 5-ジクロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-1-ホルミルアミノ-2, 2-ジフェニルペンタン 塩酸塩

参考例1B-7: 5-[4-(4-クロロフェニル)-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-1-イル]-1-ホルミルアミノ-2, 2-ジフェニルペンタン 塩酸塩

25 参考例1B-8: 1-ホルミルアミノ-2, 2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンタン

参考例1B-9: 5-[4-(4-クロロフェニル)ピペリジノ]-1-ホルミルアミノ-2, 2-ジフェニルペンタン 塩酸塩

参考例1B-10: 7-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-1-ホルミルアミノ-4, 4-ジフェニルヘプタン 塩酸塩

参考例 2 B-1 : 5-[4-(4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-1-ホルミルアミノ-2, 2-ジフェニルペンタン 塩酸塩

参考例 2 B-2 : 1-ホルミルアミノ-5-[4-ヒドロキシ-4-(4-メトキシフェニル)ピペリジノ]-2, 2-ジフェニルペンタン 塩酸塩

5 参考例 2 B-3 : 1-ホルミルアミノ-5-[4-ヒドロキシ-4-(2-ピリジル)ピペリジノ]-2, 2-ジフェニルペンタン 2 塩酸塩

参考例 3 B-1 : 1-アセチルアミノ-5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2, 2-ジフェニルペンタン 塩酸塩

10 参考例 3 B-2 : 1-アセトアセチルアミノ-5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2, 2-ジフェニルペンタン 塩酸塩

参考例 3 B-3 : N-[5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2, 2-ジフェニルペンチル] スクシンアミド酸エチル 塩酸塩

参考例 3 B-4 : N-[5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2, 2-ジフェニルペンチル] スクシンアミド酸

15 参考例 3 B-5 : 1-[5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2, 2-ジフェニルペンチル]-3-エチルウレア

参考例 3 B-6 : N-[5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2, 2-ジフェニルペンチル] メタンスルホンアミド 塩酸塩

20 参考例 3 B-7 : フェニル N-[5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2, 2-ジフェニルペンチル] カルバメート

参考例 3 B-8 : 1-アセチルアミノ-5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2-フェニル-2-(2-ピリジル)ペンタン 2 塩酸塩

25 参考例 3 B-9 : N-[5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2, 2-ジフェニルペンチル] オキサミド酸エチル 塩酸塩

参考例 3 B-10 : N-[5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2, 2-ジフェニルペンチル] マロナミド酸エチル 塩酸塩

参考例 3 B-11 : N-[5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2, 2-ジフェニルペンチル] グルタミド酸エチル



参考例 3 B-12 : N- [5- [4- (4-クロロフェニル) -4-ヒドロキシ  
ピペリジノ] -2-フェニル-2- (2-ピリジル) ペンチル] スクシンアミド  
酸エチル 2 塩酸塩

5 参考例 4 B-1 : 1- [5- [4- (4-クロロフェニル) -4-ヒドロキシピ  
ペリジノ] -2, 2-ジフェニルペンチル] -3-ペンタメチレンウレア 塩酸  
塩

参考例 4 B-2 : 1- [5- [4- (4-クロロフェニル) -4-ヒドロキシピ  
ペリジノ] -2, 2-ジフェニルペンチル] -3- (3-ヒドロキシプロピル)  
ウレア 塩酸塩

10 参考例 4 B-3 : 1- [5- [4- (4-クロロフェニル) -4-ヒドロキシピ  
ペリジノ] -2, 2-ジフェニルペンチル] -3- (4-ヒドロキシブチル) ウ  
レア 塩酸塩

参考例 4 B-4 : 3- [3- [5- [4- (4-クロロフェニル) -4-ヒドロ  
キシピペリジノ] -2, 2-ジフェニルペンチル] ウレイド] プロピオン酸エチ  
15 ル

参考例 4 B-5 : 1- [5- [4- (4-クロロフェニル) -4-ヒドロキシピ  
ペリジノ] -2, 2-ジフェニルペンチル] -3- (2-ジメチルアミノエチル  
) ウレア

参考例 4 B-6 : 1- [5- [4- (4-クロロフェニル) -4-ヒドロキシピ  
20 ペリジノ] -2, 2-ジフェニルペンチル] -3- (3-ジエチルアミノプロピ  
ル) ウレア

参考例 4 B-7 : 1- [5- [4- (4-クロロフェニル) -4-ヒドロキシピ  
ペリジノ] -2, 2-ジフェニルペンチル] -3- [3- (2-ピロリドン-1  
-イル) プロピル] ウレア

25 参考例 4 B-8 : 1- [5- [4- (4-クロロフェニル) -4-ヒドロキシピ  
ペリジノ] -2, 2-ジフェニルペンチル] -3- (2-ピペリジノエチル) ウ  
レア

参考例 4 B-9 : 2- [3- [5- [4- (4-クロロフェニル) -4-ヒドロ  
キシピペリジノ] -2, 2-ジフェニルペンチル] ウレイド] エタンスルホンア

## ミド 塩酸塩

参考例 4 B-10 : 2-[3-[5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2, 2-ジフェニルペンチル] ウレイド] エタンスルホン酸

5 参考例 5 B-1 : N-[5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2, 2-ジフェニルペンチル] スクシンアミド酸

参考例 5 B-2 : N-[5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2, 2-ジフェニルペンチル] オキサミド酸

10 参考例 5 B-3 : N-[5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2, 2-ジフェニルペンチル] マロナミド酸

参考例 5 B-4 : N-[5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2, 2-ジフェニルペンチル] グルタミド酸

参考例 5 B-5 : N-[5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2-フェニル-2-(2-ピリジル) ペンチル] スクシンアミド酸

15 参考例 6 B-1 : N-[5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2, 2-ジフェニルペンチル] グリシンエチルエステル 2塩酸塩

参考例 6 B-2 : N-[5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2, 2-ジフェニルペンチル]-4-アミノ酪酸エチル 2塩酸塩

20 参考例 7 B-1 : N-[5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2, 2-ジフェニルペンチル] グリシン

参考例 7 B-2 : N-[5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2, 2-ジフェニルペンチル]-4-アミノ酪酸

25 参考例 8 B-1 : N-[5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2, 2-ジフェニルペンチル]-3-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル) プロパンアミド

参考例 8 B-2 : 5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2, 2-ジフェニル-1-(3-ピロリジン-1-イル) プロピオニルアミノ) ペンタン

参考例 8 B-3 : 5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジ

ノ] - 1 - [3 - (ジメチルアミノ) プロピオニルアミノ] - 2, 2-ジフェニ  
ルペンタン

参考例 9 B : N - [5 - [4 - (4-クロロフェニル) - 4-ヒドロキシピペ  
リジノ] - 2, 2-ジフェニルペンチル] - 3 - (t-ブトキシカルボニル) アミ  
5 ノプロパンアミド

参考例 10 B : N - [5 - [4 - (4-クロロフェニル) - 4-ヒドロキシピペ  
リジノ] - 2, 2-ジフェニルペンチル] - 3 - アミノプロパンアミド 2 塩酸  
塩

参考例 11 B : N - [5 - [4 - (4-クロロフェニル) - 4-ヒドロキシピペ  
リジノ] - 2, 2-ジフェニルペンチル] - 3 - (アセチルアミノ) プロパンア  
10 ミド

参考例 12 B : N - [5 - [4 - (4-クロロフェニル) - 4-ヒドロキシピペ  
リジノ] - 2, 2-ジフェニルペンチル] - 3 - (プロピオニルアミノ) プロパ  
ンアミド

参考例 13 B : 1 - [4, 4-ジフェニル-5 - (フェニルオキシカルボニルア  
ミノ) ペンタノイル] - 4 - (4-クロロフェニル) - 4-ヒドロキシピペリジ  
ン

参考例 14 B : 1 - [5 - [4 - (4-クロロフェニル) - 4-ヒドロキシピペ  
リジノ] - 2, 2-ジフェニル-5 - オキソペンチル] - 3 - [3 - (ヒドロキ  
シ) プロピル] ウレア  
20

参考例 15 B : 1 - [5 - [4 - (4-クロロフェニル) - 4-ヒドロキシピペ  
リジノ] - 2, 2-ジフェニル-5 - オキソペンチル] - 3 - [3 - (ジメチル  
アミノ) エチル] ウレア

参考例 16 B : 1 - (5 - アセチルアミノ - 4, 4-ジフェニルペンタノイル)  
- 4 - (4-クロロフェニル) - 4-ヒドロキシピペリジン  
25

参考例 17 B : N - [5 - [4 - (4-クロロフェニル) - 4-ヒドロキシピペ  
リジノ] - 2, 2-ジフェニル-5 - オキソペンチル] スクシンアミド酸エチル

参考例 18 B : N - [5 - [4 - (4-クロロフェニル) - 4-ヒドロキシピペ  
リジノ] - 2, 2-ジフェニル-5 - オキソペンチル] スクシンアミド酸

参考例 19 B : 1 - [ 5 - [ 4 - ( 4 - クロロフェニル ) - 4 - ヒドロキシピペリジノ ] - 2 , 2 - ジフェニル - 5 - オキソペンチル ] - 3 - [ 3 - ( 2 - オキソ - 1 - ピロリジノ ) プロピル ] ウレア

参考例 20 B : 5 - [ 3 - ( 4 - クロロフェニル ) - 3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル ] - 2 , 2 - ジフェニル - 1 ホルミルペンタナミン

参考例 21 B : 1 - [ 5 - [ 4 - ( 4 - クロロフェニル ) - 3 - ヒドロキシピペリジ ] - 2 , 2 - ジフェニルペンチル ] - 3 - [ 3 - ( ヒドロキシ ) プロピル ] ウレア

参考例 22 B : 1 - ホルミルアミノ - [ 5 - [ 4 - ヒドロキシ - 4 - ( 4 - クロロフェニル ) ヘキサメチレンイミン - 1 - イル ] - 2 , 2 - ジフェニルペンタン塩酸塩

参考例 23 B : 5 - [ 4 - ( 4 - クロロフェニル ) - 4 - ヒドロキシピペリジノ ] - 1 - ホルミルアミノ - 2 - フェニル - 2 - ( 2 - チエニル ) ペンタン 塩酸塩

参考例 24 B : 2 , 2 - ビス ( 4 - クロロフェニル ) - 5 - [ 4 - ( 4 - クロロフェニル ) - 4 - ヒドロキシピペリジノ ] - 1 - ホルミルアミノペンタン 塩酸塩

参考例 25 B : N - [ 2 , 2 - ビス ( 4 - クロロフェニル ) - 5 - [ 4 - ( 4 - クロロフェニル ) - 4 - ヒドロキシピペリジノ ] ] ペンチルスクシンアミド酸エチル 塩酸塩

参考例 26 B : N - [ 2 , 2 - ビス ( 4 - クロロフェニル ) - 5 - [ 4 - ( 4 - クロロフェニル ) - 4 - ヒドロキシピペリジノ ] ] ペンチルスクシンアミド酸

参考例 27 B - 1 : 1 - [ 5 - [ 4 - ( 4 - クロロフェニル ) - 4 - ヒドロキシピペリジノ ] - 2 , 2 - ジフェニルペンチル ] - 3 - [ ( 1 - エトキシカルボニル ) ピペリジン - 4 - イル ] ウレア

参考例 27 B - 2 : 1 - [ 5 - [ 4 - ( 4 - クロロフェニル ) - 4 - ヒドロキシピペリジノ ] - 2 , 2 - ジフェニルペンチル ] - 3 - [ 2 - ( 1 - ピロリジノ ) エチル ] ウレア

参考例 27 B - 3 : 1 - [ 5 - [ 4 - ( 4 - クロロフェニル ) - 4 - ヒドロキシ

ピペリジノ] - 2, 2-ジフェニルペンチル] - 3 - [2 - (ジエチルアミノ) エチル] ウレア

参考例 27B-4 : 1 - [5 - [4 - (4-クロロフェニル) - 4-ヒドロキシ  
5 3-メチルウレア  
ピペリジノ] - 2, 2-ジフェニルペンチル] - 3 - (3-アミノプロピル) -

参考例 27B-5 : 1 - [5 - [4 - (4-クロロフェニル) - 4-ヒドロキシ  
ピペリジノ] - 2, 2-ジフェニルペンチル] - 3 - (5-ヒドロキシペンチル  
) ウレア

参考例 27B-6 : 1 - [5 - [4 - (4-クロロフェニル) - 4-ヒドロキシ  
10 ピペリジノ] - 2, 2-ジフェニルペンチル] - 3 - [2 - (ジメチルアミノ)  
エチル] - 3-メチルウレア

参考例 27B-7 : 1 - [5 - [4 - (4-クロロフェニル) - 4-ヒドロキシ  
ピペリジノ] - 2, 2-ジフェニルペンチル] - 3 - [2 - (メチルアミノ) エ  
チル] - 3-メチルウレア

15 参考例 27B-8 : 1 - [5 - [4 - (4-クロロフェニル) - 4-ヒドロキシ  
ピペリジノ] - 2, 2-ジフェニルペンチル] - 3 - (2-ヒドロキシエチル)  
- 3-メチルウレア

参考例 27B-9 : 1 - [5 - [4 - (4-クロロフェニル) - 4-ヒドロキシ  
ピペリジノ] - 2, 2-ジフェニルペンチル] - 3 - [2 - (アセチルアミノ)  
20 エチル] ウレア

参考例 27B-10 : 4 - [5 - [4 - (4-クロロフェニル) - 4-ヒドロキ  
シピペリジノ] - 2, 2-ジフェニルペンチル] ウレイド酪酸エチル

参考例 27B-11 : 1 - [5 - [4 - (4-クロロフェニル) - 4-ヒドロキ  
シピペリジノ] - 2, 2-ジフェニルペンチル] - 3 - (3-ヒドロキシプロピ  
25 ル) ウレア

参考例 27B-12 : 1 - [5 - [4 - (4-クロロフェニル) - 4-ヒドロキ  
シピペリジノ] - 2, 2-ジフェニルペンチル] - 3 - (1-ベンジルピペリジ  
ン-4-イル) ウレア

参考例 27B-13 : N - [5 - [4 - (4-クロロフェニル) - 4-ヒドロキ

シピペリジノ] - 2, 2-ジフェニルペンチル] - 4-メチルピペラジン-1-カルボキサミド

参考例 27B-14: 1N-[5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ] - 2, 2-ジフェニルペンチル] - 4-ベンジルピペラジン-1-カルボキサミド

参考例 27B-15: 1N-[5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ] - 2, 2-ジフェニルペンチル] - 1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-3-ベンズアゼピン-3-カルボキサミド

参考例 27B-16: 1N-[5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ] - 2, 2-ジフェニルペンチル] - 3-(トリフルオロアセチルアミノ)ピロリジン-1-カルボキサミド

参考例 27B-17: 1N-[5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ] - 2, 2-ジフェニルペンチル] - 4-(t-ブトキシカルボキサミド)ピペリジン-1-カルボキサミド

参考例 27B-18: [4-[3-[5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ] - 2, 2-ジフェニルペンチル] ウレイド]ピペリジノ] 酢酸エチル

参考例 27B-19: 1-[5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ] - 2, 2-ジフェニルペンチル] - 3-[1-(トリフルオロアセチル)ピペリジン-4-イル]ウレア

参考例 27B-20: 1N-[5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ] - 2, 2-ジフェニルペンチル] - 4-ホルミル-1-ピペラジンカルボキサミド

参考例 27B-21: 1N-[5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ] - 2, 2-ジフェニルペンチル] - 4-(3-ヒドロキシプロピル)-1-ピペラジンカルボキサミド

参考例 27B-22: 1N-[5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ] - 2, 2-ジフェニルペンチル] - 4-(エトキシカルボニル)-1-ピペラジンカルボキサミド

参考例 27 B-23 : 1 N- [5- [4- (4-クロロフェニル) -4-ヒドロキシピペリジノ] -2, 2-ジフェニルペンチル] -4- (モルホリノカルボニルメチル) -1-ピペラジンカルボキサミド

参考例 28 B-1 : 3- [3- [5- [4- (4-クロロフェニル) -4-ヒドロキシピペリジノ] -2, 2-ジフェニルペンチル] ウレイド] プロピオン酸

参考例 28 B-2 : 4- [3- [5- [4- (4-クロロフェニル) -4-ヒドロキシピペリジノ] -2, 2-ジフェニルペンチル] ウレイド] 酪酸

参考例 29 B : 1 N- [5- [4- (4-クロロフェニル) -4-ヒドロキシピペリジノ] -2, 2-ジフェニルペンチル] ビニルスルホンアミド

10 参考例 30 B : 1 N- [5- [4- (4-クロロフェニル) -4-ヒドロキシピペリジノ] -2, 2-ジフェニルペンチル] -2- (ピロリジノ) エチルスルホンアミド

参考例 31 B : 1- [5- [4- (4-クロロフェニル) -4-ヒドロキシピペリジノ] -2, 2-ジフェニルペンチル] -3- [3- (カルバモイルオキシ) プロピル] ウレア

参考例 32 B : 1- [5- [4- (4-クロロフェニル) -4-ヒドロキシピペリジノ] -2, 2-ジフェニルペンチル] -3- (ピペリジン-4-イル) ウレア

参考例 33 B-1 : 4- [4- [5- [4- (4-クロロフェニル) -4-ヒドロキシピペリジノ] -2, 2-ジフェニルペンチル] アミノカルボニルアミノ] ピペリジノ-4-オキソ酪酸エチル

参考例 33 B-2 : N-エチル-4- [5- [4- (4-クロロフェニル) -4-ヒドロキシピペリジノ] -2, 2-ジフェニルペンチル] アミノカルボニルアミノ-1-ピペリジンカルボキサミド

25 参考例 33 B-3 : 1- [5- [4- (4-クロロフェニル) -4-ヒドロキシピペリジノ] -2, 2-ジフェニルペンチル] -3- (1-アセチルピペリジン-4-イル) ウレア

参考例 33 B-4 : N-エトキシカルボニルメチル-4- [5- [4- (4-クロロフェニル) -4-ヒドロキシピペリジノ] -2, 2-ジフェニルペンチル]

アミノカルボニルアミノ-1-ピペリジンカルボキサミド

参考例 3 3 B-5 : 3- [4- [5- [4- (4-クロロフェニル) -4-ヒドロキシピペリジノ] -2, 2-ジフェニルペンチル] アミノカルボニルアミノ] ピペリジノ-3-オキソプロピオン酸エチル

5 参考例 3 4 B-1 : 1- [5- [4- (4-クロロフェニル) -4-ヒドロキシピペリジノ] -2, 2-ジフェニルペンチル] -3- (1-エチルピペリジン-4-イル) ウレア

参考例 3 4 B-2 : 1- [5- [4- (4-クロロフェニル) -4-ヒドロキシピペリジノ] -2, 2-ジフェニルペンチル] -3- [1- (2-ヒドロキシエチル) ピペリジン-4-イル] ウレア

10 参考例 3 4 B-3 : 3- [4- [5- [4- (4-クロロフェニル) -4-ヒドロキシピペリジノ] -2, 2-ジフェニルペンチル] アミノカルボニルアミノピペリジノ] プロピオン酸エチル

参考例 3 4 B-4 : 1- [5- [4- (4-クロロフェニル) -4-ヒドロキシピペリジノ] -2, 2-ジフェニルペンチル] -3- [1- (3-ヒドロキシプロピル) ピペリジン-4-イル] ウレア

15 参考例 3 5 B : 1- [ (ピペリジン-4-イル) カルボキサミド] -5- [4- (4-クロロフェニル) -4-ヒドロキシピペリジノ] -2, 2-ジフェニルペンタン 2 塩酸塩

20 参考例 3 6 B-1 : 1- [ (N-エチルピペリジン-4-イル) カルボキサミド] -5- [4- (4-クロロフェニル) -4-ヒドロキシピペリジノ] -2, 2-ジフェニルペンタン 2 塩酸塩

参考例 3 6 B-2 : 1- [ [N- (エトキシカルボニルメチル) ピペリジン-4-イル] カルボキサミド] -5- [4- (4-クロロフェニル) -4-ヒドロキシピペリジノ] -2, 2-ジフェニルペンタン 2 塩酸塩

25 参考例 3 6 B-3 : 1- [ [N- (2-モルホリノエチル) ピペリジン-4-イル] カルボキサミド] -5- [4- (4-クロロフェニル) -4-ヒドロキシピペリジノ] -2, 2-ジフェニルペンタン 3 塩酸塩

参考例 3 6 B-4 : 1- [ [N- (2-ジメチルアミノエチル) ピペリジン-4



－イル] カルボキサミド]－5－[4－(4－クロロフェニル)－4－ヒドロキシ  
シピペリジノ]－2, 2－ジフェニルペンタン 3 塩酸塩

参考例 3 7 B－1 : 1－[[ (N－エチルカルバモイル) ピペリジン－4－イル  
] カルボキサミド]－5－[4－(4－クロロフェニル)－4－ヒドロキシピペ  
5 リジノ]－2, 2－ジフェニルペンタン 塩酸塩

参考例 3 7 B－2 : 1－[[ (N－メチルカルバモイル) ピペリジン－4－イル  
] カルボキサミド]－5－[4－(4－クロロフェニル)－4－ヒドロキシピペ  
リジノ]－2, 2－ジフェニルペンタン 塩酸塩

参考例 3 7 B－3 : 1－[[ (N－フェニルカルバモイル) ピペリジン－4－イ  
10 ル] カルボキサミド]－5－[4－(4－クロロフェニル)－4－ヒドロキシピ  
ペリジノ]－2, 2－ジフェニルペンタン 塩酸塩

参考例 3 7 B－4 : 1－[[ (N－(4－クロロベンゾイル) ピペリジン－4－  
イル] カルボキサミド]－5－[4－(4－クロロフェニル)－4－ヒドロキシ  
シピペリジノ]－2, 2－ジフェニルペンタン 塩酸塩

15 参考例 3 7 B－5 : 1－[[ N－(エトキシカルボニルアセチル) ピペリジン－  
4－イル] カルボキサミド]－5－[4－(4－クロロフェニル)－4－ヒドロ  
キシシピペリジノ]－2, 2－ジフェニルペンタン 塩酸塩

参考例 3 7 B－6 : 1－[[ N－(3－メトキシカルボニルプロピオニル) ピペ  
リジン－4－イル] カルボキサミド]－5－[4－(4－クロロフェニル)－4  
20 －ヒドロキシシピペリジノ]－2, 2－ジフェニルペンタン 塩酸塩

参考例 3 7 B－7 : 1－[[ N－(ニコチノイル) ピペリジン－4－イル] カル  
ボキサミド]－5－[4－(4－クロロフェニル)－4－ヒドロキシシピペリジノ  
]－2, 2－ジフェニルペンタン 2 塩酸塩

参考例 3 7 B－8 : 1－[[ N－(4－ジメチルアミノブチリル) ピペリジン－  
25 4－イル] カルボキサミド]－5－[4－(4－クロロフェニル)－4－ヒドロ  
キシシピペリジノ]－2, 2－ジフェニルペンタン 2 塩酸塩

参考例 3 8 B : 1－[ (N－プロピルピペリジン－4－イル) カルボキサミド]  
－5－[4－(4－クロロフェニル)－4－ヒドロキシシピペリジノ]－2, 2－  
ジフェニルペンタン 2 塩酸塩

参考例 39B : 1- [ [N-3-ピリジルアセチル) ピペリジン-4-イル] カ  
ルボキサミド] -5- [4- (4-クロロフェニル) -4-ヒドロキシピペリジ  
ノ] -2, 2-ジフェニルペンタン 2 塩酸塩

参考例 40B : 1- [ [N-エチルカルバモイル) ピペリジン-4-イル] カ  
5 ボキサミド] -5- [4- (4-クロロフェニル) -4-ヒドロキシピペリジ  
ノ] -2, 2-ジフェニルペンタン 2 塩酸塩

参考例 1C~15C は、特開平 11-71350 号公報に従って製造すること  
ができる。

参考例 1C : 1- (tert-ブトキシカルボニル) ピペリジン-4-イル N- (5- (4- (4-  
10 クロロフェニル) -4-ヒドロキシピペリジノ) -2, 2-ジフェニルペンチル) カル  
バメート

参考例 2C : ピペリジン-4-イル N- (5- (4- (4-クロロフェニル) -4-ヒドロキ  
シピペリジノ) -2, 2-ジフェニルペンチル) カルバメート

参考例 3C : 1- (N-エチルカルバモイル) ピペリジン-4-イル N- (5- (4- (4-ク  
15 ロロフェニル) -4-ヒドロキシピペリジノ) -2, 2-ジフェニルペンチル) カルバメ  
ート

参考例 4C : 1- (ニコチノイル) ピペリジン-4-イル N- (5- (4- (4-クロロフェ  
ニル) -4-ヒドロキシピペリジノ) -2, 2-ジフェニルペンチル) カルバメート

参考例 5C-1 : 1- (5- (4- (4-クロロフェニル) -4-ヒドロキシピペリジノ) -2, 2-  
20 ジフェニルペンチル) -3- (1- (2-クロロエチルオキシカルボニル) ピペリジン  
-4-イル) ウレア

参考例 5C-2 : 1- (5- (4- (4-クロロフェニル) -4-ヒドロキシピペリジノ) -  
2, 2-ジフェニルペンチル) -3- (1- (アセトキシアセチル) ピペリジン-4-イル)  
ウレア

25 参考例 5C-3 : 1- (5- (4- (4-クロロフェニル) -4-ヒドロキシピペリジノ) -2, 2-  
ジフェニルペンチル) -3- (1- (ニコチノイル) ピペリジン-4-イル) ウレア

参考例 5C-4 : 1- (5- (4- (4-クロロフェニル) -4-ヒドロキシピペリジノ) -2, 2-  
ジフェニルペンチル) -3- (1- (イソニコチノイル) ピペリジン-4-イル) ウレア

- 参考例5C-5 : 1- (5- (4- (4-クロロフェニル) -4-ヒドロキシピペリジノ) -2, 2-ジフェニルペンチル) -3- (1- (ベンゾイル) ピペリジン-4-イル) ウレア
- 参考例6C : 1- (5- (4- (4-クロロフェニル) -4-ヒドロキシピペリジノ) -2, 2-ジフェニルペンチル) -3- (1- (2-ヒドロキシアセチル) ピペリジン-4-イル) ウレア
- 5 レア
- 参考例7C : 1- (5- (4- (4-クロロフェニル) -4-ヒドロキシピペリジノ) -2, 2-ジフェニルペンチル) -3- (1- (2-ピロリジン-1-イル) エチルオキシカルボニル) ピペリジン-4-イル) ウレア
- 参考例8C-1 : N- (5- (4- (4-クロロフェニル) -4-ヒドロキシピペリジノ) -2, 2-ジフェニルペンチル) ニコチンアミド 2塩酸塩
- 10 参考例8C-2 : 2-クロロエチル (5- (4- (4-クロロフェニル) -4-ヒドロキシピペリジノ) -2, 2-ジフェニルペンチルアミノ) カルバメート
- 参考例9C : 1- (5- (4- (4-クロロフェニル) -4-ヒドロキシピペリジノ) -2, 2-ジフェニルペンチル) -4, 5-ジヒドロ-2-オキサゾロン
- 15 参考例10C-1 : 2- (1- (t-ブトキシカルボニル) ピペリジン-4-イル) -N- (5- (4- (4-クロロフェニル) -4-ヒドロキシピペリジノ) -2, 2-ジフェニルペンチル) アセタミド
- 参考例10C-2 : 2- (1- (t-ブトキシカルボニル) ピペリジン-4-イリデン) -N- (5- (4- (4-クロロフェニル) -4-ヒドロキシピペリジノ) -2, 2-ジフェニルペンチル) アセタミド
- 20 参考例11C-1 : N- (5- (4- (4-クロロフェニル) -4-ヒドロキシピペリジノ) -2, 2-ジフェニルペンチル) -2- (ピペリジン-4-イル) アセタミド 2塩酸塩
- 参考例11C-2 : N- (5- (4- (4-クロロフェニル) -4-ヒドロキシピペリジノ) -2, 2-ジフェニルペンチル) -2- (ピペリジン-4-イリデン) アセタミド 2塩酸塩
- 25 参考例12C-1 : N- (5- (4- (4-クロロフェニル) -4-ヒドロキシピペリジノ) -2-フェニル-2- (2-ピリジル) ペンチル) -1- (エトキシカルボニル) ピペリジン-4-カルボキサミド 2塩酸塩
- 参考例12C-2 : N- (5- (4- (4-クロロフェニル) -4-ヒドロキシピペリジノ) -2-フェ

ニル-2-(2-ピリジル)ペンチル)-1-(イソニコチノイル)ピペリジン-4-カルボキ  
サミド 3塩酸塩

- 参考例12C-3 : N-(5-(4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ)-2, 2-ビス(4-フルオロフェニル)ペンチル)-1-(イソニコチノイル)ピペリジン-4-カルボ  
5 キサミド 2塩酸塩

参考例12C-4 : N-(5-(4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ)-2-(4-フルオロフェニル)-2-フェニルペンチル)-1-(イソニコチノイル)ピペリジン-4-カルボキサミド 2塩酸塩

- 参考例13C-1 : 1-(5-(4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ)-2-フェ  
10 ニル-2-(2-ピリジル)ペンチル)-3-(3-ヒドロキシプロピル)ウレア 2塩酸塩

参考例13C-2 : 1-(5-(4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ)-2-フェニル-2-(2-ピリジル)ペンチル)-3-(1-(ニコチノイル)ピペリジン-4-イル)ウレア 3塩酸塩

- 参考例13C-3 : 1-(5-(4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ)-2-フェ  
15 ニル-2-(2-ピリジル)ペンチル)-3-(1-(イソニコチノイル)ピペリジン-4-イル)ウレア 3塩酸塩

参考例13C-4 : 1-(5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2, 2-ビス(4-フルオロフェニル)ペンチル)-3-(1-(イソニコチノイル)ピペリジン-4-イル)ウレア 2塩酸塩

- 20 参考例13C-5 : 1-(5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2, 2-ビス(4-フルオロフェニル)ペンチル)-3-(3-ヒドロキシプロピル)ウレア

参考例13C-6 : 1-(5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2, 2-ビス(4-フルオロフェニル)ペンチル)-3-(1-(ニコチノイル)ピペリジン-4-イル)ウレア

- 25 参考例13C-7 : 1-(5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2-(4-フルオロフェニル)-2-フェニルペンチル)-3-(1-(イソニコチノイル)ピペリジン-4-イル)ウレア 2塩酸塩

参考例13C-8 : 1-(5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2-(4-フ

ルオロフェニル)-2-フェニルペンチル)-3-(3-ヒドロキシプロピル)ウレア 塩酸塩

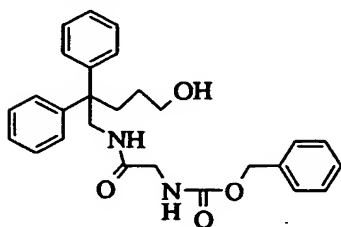
参考例13C-9 : 1-(5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2-(4-フルオロフェニル)-2-フェニルペンチル)-3-(1-(ニコチノイル)ピペリジン-4-イル)ウレア 2塩酸塩

参考例14C : N-(5-(4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ)-2, 2-ビス(4-フルオロフェニル)ペンチル)アセトアミド 塩酸塩

参考例15C : N-(5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2-(4-フルオロフェニル)-2-フェニルペンチル)アセトアミド 塩酸塩

# 10 参考例 1 D

ベンジル 2-((5-ヒドロキシ-2, 2-ジフェニルペンチル)アミノ)-2-オキソエチルカルバメート



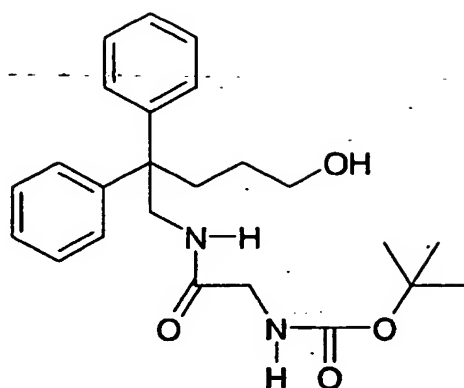
5-アミノ-4, 4-ジフェニルペンタノール(15.8 g)のアセトニトリル(100 ml)

15 溶液に2-(((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ)酢酸(13 g)、WSC(14 g)を加えた。室温で終夜攪拌後、反応液を濃縮し、残さに酢酸エチルと水を加えた。有機層を分離し、飽和重曹水で洗った後乾燥濃縮した。残さをIPE/酢酸エチルから再結晶して標題化合物(21 g)を得た。

融点 : 122-123℃.

# 20 参考例2D

tert-ブチル 2-((5-ヒドロキシ-2, 2-ジフェニルペンチル)アミノ)-2-オキソエチルカルバメート



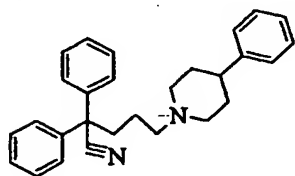
- 5-アミノ-4,4-ジフェニルペンタノール(4 g)のアセトニトリル(30 ml)溶液に2-(((tert-ブトキシ)カルボニル)アミノ)酢酸(3.5 g)、WSC(4 g)とトリエチルアミン(5 ml)を加えた。室温で終夜攪拌後、反応液を濃縮し、残さに酢酸エチルと水を加えた。有機層を分離し、飽和重曹水で洗った後乾燥濃縮した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製(展開溶媒; 酢酸エチル)して標題化合物(4g)を得た。

油状物:

- <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.2-1.6 (2H, m), 1.43 (9H, s), 1.80-2.3 (2H, m), 3.4-3.6 (2H, m), 3.69 (2H, d), 4.04 (2H, d), 5.0 (1H, br), 5.70 (1H, br), 7.1-7.4 (10H, m).

参考例 3 D

2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンタンニトリル

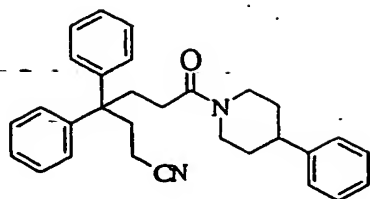


- 5-ブロモ-2,2-ジフェニルペンタンニトリル(9.5 g)のアセトニトリル(100 ml)溶液に、炭酸カリウム(6 g)と4-フェニルピペリジン(4.8 g)を加えた。反応液を60℃で一晩攪拌後、濃縮した。残さをIPE/酢酸エチルから再結晶して標題化合物(11 g)を得た。

融点: 88-89℃.

- 参考例 4 D

7-オキソ-4,4-ジフェニル-7-(4-フェニルピペリジノ)ヘプタンニトリル



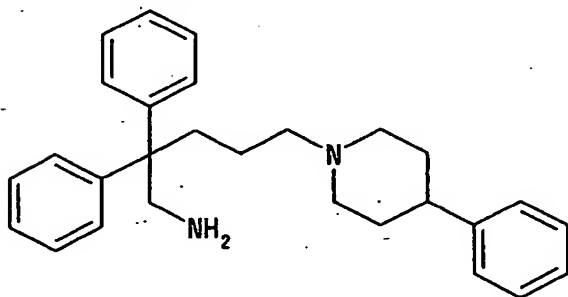
6-シアノ-4,4-ジフェニルヘキサン酸 (5.87g) のジクロロメタン (60 ml) 溶液に塩化チオニル (3.57 g) を氷冷下に加え、室温で1時間攪拌した。反応液にフェニルピペリジン (4.8 g) とトリエチルアミン (5 g) のジクロロメタン (20 ml) 溶液を少しずつ加えさらに室温で1時間攪拌した。反応液を1規定塩酸、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下濃縮し得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル (4:1~1:1) で溶出し標題化合物 (7.5 g) を得た。

油状物：

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.19-1.95 (4H, m), 1.96-2.08 (4H, m), 2.20-2.79 (6H, m), 2.91 (1H, dt, J=2.6, 18.0 Hz), 3.38-3.52 (1H, m), 4.66-4.80 (1H, m), 7.10-7.38 (15H, m) .

参考例5D

2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチルアミン



15

参考例3Dで製造した2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンタンニトリル (10.0 g) を水素化リチウムアルミニウム (4.8 g) と塩化アルミニウム (16.9 g) のTHF (350 ml) 懸濁液に氷冷下に加え、室温で3時間攪拌した。反応液に1規定水酸化ナトリウム水溶液 (400 ml) を氷冷下少しずつ加え5分間攪拌し、エーテル (500 ml) を加えセライトでろ過した。ろ液の有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下濃縮し得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-メタノール (5:1) ~

20

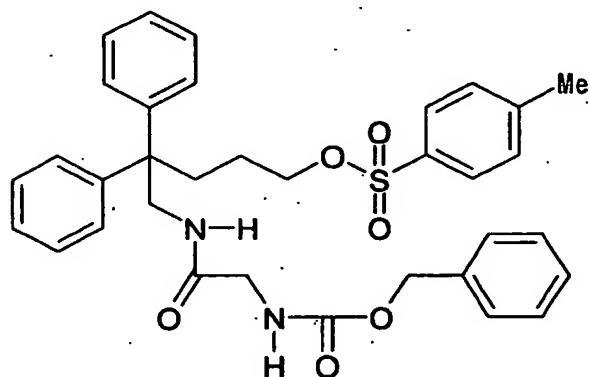
酢酸エチル-メタノール-飽和アンモニア水 (50:10:1) で溶出し標題化合物 (8.1 g) を得た。

油状物：

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.25-1.36 (4H, m), 1.69-2.03 (6H, m), 2.10-2.18 (2H, m),  
 5 2.28-2.48 (3H, m), 2.90 (2H, d, J=11.4 Hz), 3.33 (2H, s), 7.12-7.32 (15H, m) .

参考例6D

ベンジル 2-((5-(4-メチルベンゼンスルホニルオキシ)-2,2-ジフェニルペンチル)アミノ)-2-オキソエチルカルバメート



10

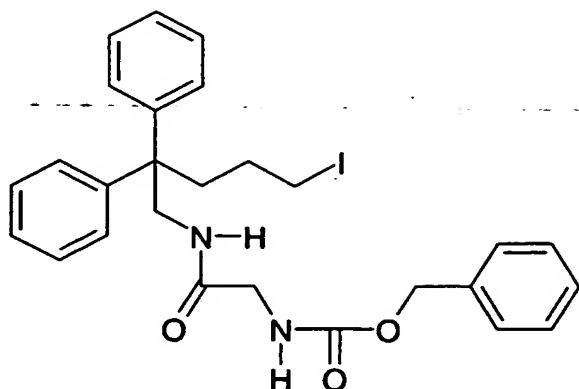
参考例1Dで得られた化合物 (5.50 g) のアセトニトリル溶液 (150 ml) に、トリ  
 エチルアミン (2.76 ml)、4-ジメチルアミノピリジン (0.16 g) および塩化 p-ト  
 ルエンスルホニル (3.79 g) を加えた。反応液を室温で終夜攪拌した後、反応液  
 を減圧下濃縮した。残さを酢酸エチルに溶かし、水洗乾燥後濃縮した。得られ  
 15 た残さを酢酸エチル-ヘキサンから結晶化し、標題化合物 (6.28 g) を得た。

融点：143-144℃

参考例7D

ベンジル 2-((5-ヨード-2,2-ジフェニルペンチル)アミノ)-2-オキソエチルカルバメート





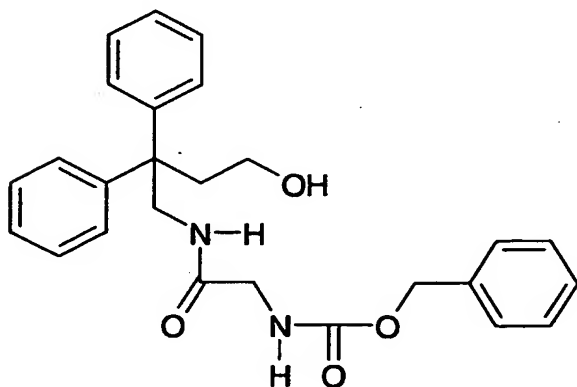
参考例6Dで得られた化合物(6.25 g)のアセトン(100 ml)溶液に、氷冷下、よう化ナトリウム(15.0 g)を加えた。反応液を室温で2日間攪拌した後、反応液を減圧下濃縮した。残さを酢酸エチルに溶かし、水洗乾燥後濃縮した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。ヘキサン-酢酸エチル(1:1)で精製し、標題化合物(5.93 g)を得た。

油状物。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.51-1.63 (2H, m), 2.12-2.19 (2H, m), 3.10 (2H, t,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 3.73 (2H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 4.00 (2H, d,  $J=6.5\text{Hz}$ ), 5.10 (2H, s), 5.23 (1H, s), 5.51 (1H, s), 7.15-7.40 (15H, m).

参考例8D

ベンジル 2-((4-ヒドロキシ-2,2-ジフェニルブチル)アミノ)-2-オキソエチルカルバメート



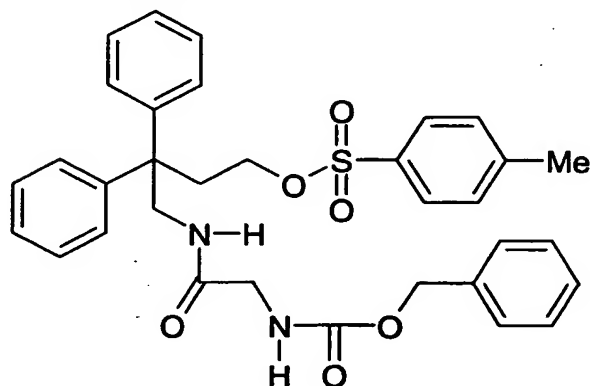
4-アミノ-3,3-ジフェニルブタノールから参考例1Dと同様にして合成した。  
非晶状粉末。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.26-1.34 (2H, m), 1.71 (1H, s), 2.09-2.14 (2H, m), 3.53.

(2H, t, J=5.8Hz), 3.72 (2H, d, J=5.8Hz), 4.00 (2H, d, J=5.5Hz), 5.08 (2H, s), 5.30 (1H, s), 5.56-5.59 (1H, m), 7.13-7.37 (15H, m).

#### 参考例9D

ベンジル 2-((4-(4-メチルベンゼンスルホニルオキシ)-2,2-ジフェニルブチル  
5) アミノ)-2-オキソエチルカルバメート



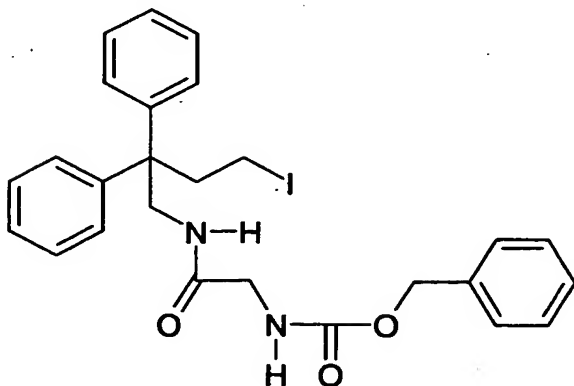
参考例8Dで得られた化合物から参考例6Dと同様にして合成した。

油状物。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.34-1.42 (2H, m), 2.01-2.09 (2H, m), 2.43 (3H, s), 3.73  
10 (2H, d, J=5.6Hz), 3.90-3.96 (4H, m), 5.08 (2H, s), 5.29 (1H, s), 5.48 (1H, s), 7.09 (4H, d, J=7.0Hz), 7.19-7.36 (13H, m), 7.73 (2H, d, J=8.2Hz).

#### 参考例10D

ベンジル 2-((4-ヨード-2,2-ジフェニルブチル)アミノ)-2-オキソエチルカル  
バメート



15

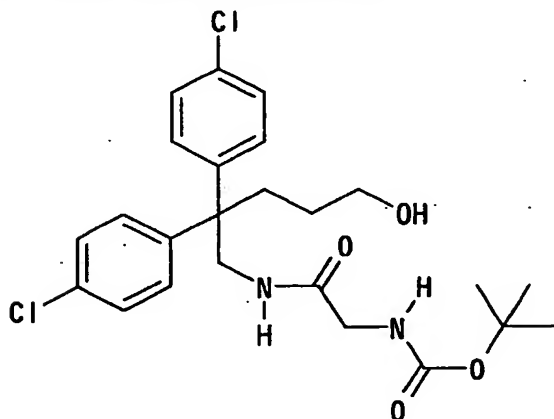
参考例9Dで得られた化合物から参考例7Dと同様にして合成した。

非晶状粉末。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 2.52-2.70 (2H, m), 3.37-3.59 (2H, m), 3.92-4.10 (4H, m), 4.18 (2H, s), 5.13 (2H, s), 5.78 (1H, s), 7.15-7.36 (15H, m).

参考例11D

- tert-ブチル 2-((2,2-ビス(4-クロロフェニル)-5-ヒドロキシペンチル)アミノ)-2-オキソエチルカルバメート



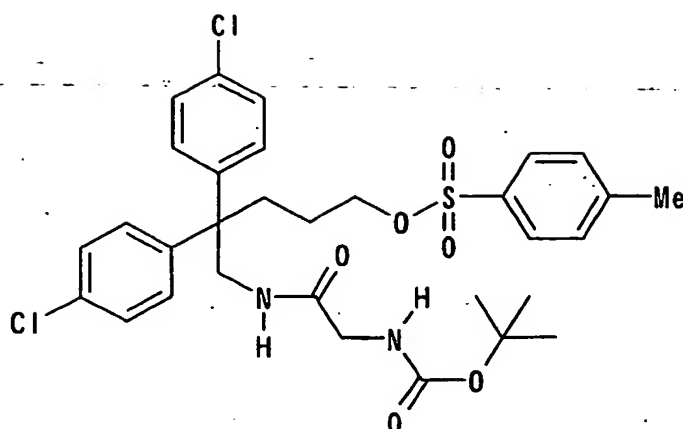
5-アミノ-4,4-ビス(4-クロロフェニル)-1-ペンタノールから参考例2Dと同様に合成した。

非晶状粉末。

- 10  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.23-1.35 (2H, m), 1.41 (9H, s), 1.85 (1H, t,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 2.05-2.14 (2H, m), 3.55 (2H, q,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 3.68 (2H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 3.96 (2H, d,  $J=6.2\text{Hz}$ ), 4.98 (1H, br), 5.75 (1H, br), 7.13 (4H, d,  $J=8.7\text{Hz}$ ), 7.29 (4H, d,  $J=8.7\text{Hz}$ ).

参考例12D

- 15 tert-ブチル 2-((2,2-ビス(4-クロロフェニル)-5-(4-メチルベンゼンスルホニルオキシ)ペンチル)アミノ)-2-オキソエチルカルバメート



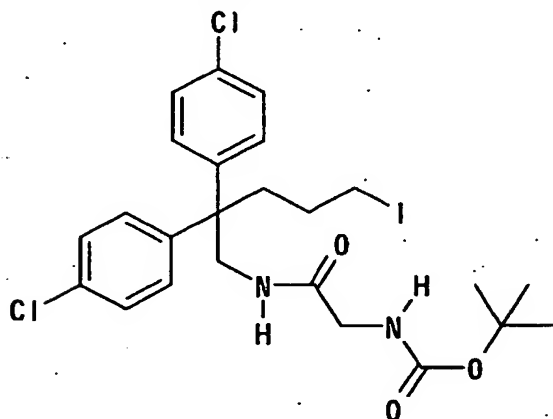
参考例11Dで得られた化合物から参考例6Dと同様にして合成した。

非晶状粉末。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.30-1.38 (2H, m), 1.40 (9H, s), 2.01-2.09 (2H, m), 2.45  
5 (3H, s), 3.68 (2H, d, J=6.1Hz), 3.88-3.96 (4H, m), 4.94 (1H, br), 5.65 (1H, br), 7.02-7.12 (5H, m), 7.24-7.35 (5H, m), 7.74 (2H, d, J=8.3Hz).

参考例13D

tert-ブチル 2-((2,2-ビス(4-クロロフェニル)-5-ヨードペンチル)アミノ)-2-  
オキソエチルカルバメート



10

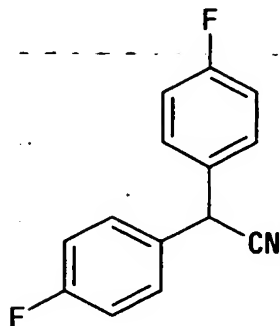
参考例12Dで得られた化合物から参考例7Dと同様にして合成した。

非晶状粉末。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.41 (9H, s), 1.47-1.56 (2H, m), 2.04-2.17 (2H, m), 3.10  
15 (2H, t, J=6.4Hz), 3.68 (2H, d, J=6.2Hz), 3.94 (2H, d, J=6.2Hz), 4.89 (1H, br), 5.68 (1H, br), 7.06-7.13 (4H, m), 7.25-7.33 (4H, m).

参考例14D

## ビス(4-フルオロフェニル)アセトニトリル



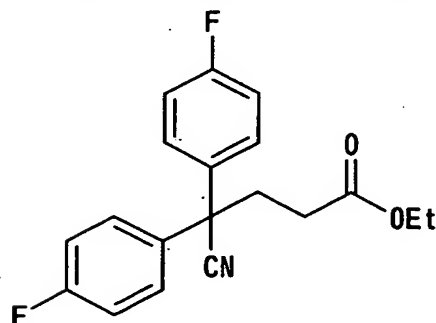
ビス(4-フルオロフェニル)メタノール (24.2 g) に塩化チオニル (50 ml) を  
 0℃で加え30分攪拌した後、2 規定塩酸 (500 ml) に注いだ。混合物を酢酸エチ  
 ルで抽出し、有機層を塩化カルシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた残  
 5 さをジクロロメタン (200 ml) に溶解させ、トリメチルシリルシアニド (16.4 ml  
 ) を加えた後、0℃で四塩化チタン (13.4 ml) を滴下した。50分攪拌後、反応  
 液にメタノール (5 ml) を加え、飽和重曹水に注いだ。混合物を酢酸エチルで  
 抽出後、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減  
 10 圧下濃縮し、表題化合物 (21.8 g) を得た。

油状物。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 5.11 (1H, s), 7.03-7.11 (4H, m), 7.26-7.33 (4H, m).

## 参考例15D

## エチル 4,4-ビス(4-フルオロフェニル)-4-シアノブチレート



15

参考例14Dで得られたビス(4-フルオロフェニル)アセトニトリル (20.4 g)  
 、エタノール (150 ml) 、1,8-ジアザビスクロ[5.4.0]-7-ウンデセン (2.63 ml  
 ) 、アクリル酸エチル (12.5 ml) の混合物を18時間加熱還流した。冷後、反応  
 液を減圧下濃縮し、2 規定塩酸 (200 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。有  
 20 機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し減圧下濃縮した。

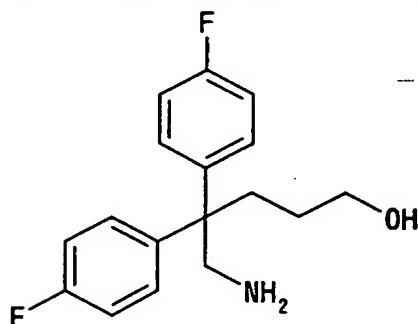
得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル(5:1)で溶出して標題化合物 (28.8 g) を得た。

油状物。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.25 (3H, t, J=7.2Hz), 2.42-2.47 (2H, m), 2.70-2.75 (2H, m), 4.13 (2H, q, J=7.1Hz), 7.06-7.13 (4H, m), 7.34-7.39 (4H, m).

参考例16D

2, 2-ビス(4-フルオロフェニル)-5-ヒドロキシペンチルアミン



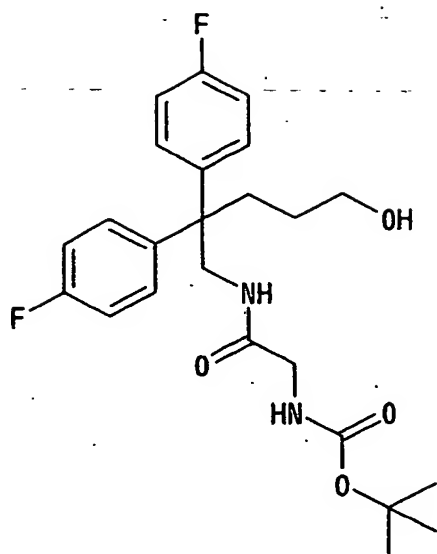
参考例15Dで得られたエチル 4,4-ビス(4-フルオロフェニル)-4-シアノブチレート (34 g)、THF (150 ml) の混合物に水素化リチウムアルミニウム (15.7 g) を加え16時間加熱還流した。冷後メタノール (50 ml) を少量ずつ加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し減圧下濃縮した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルで溶出して標題化合物 (19.7 g) を得た。

油状物。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.24-1.33 (3H, m), 2.18-2.24 (2H, m), 3.32 (2H, s), 3.61 (2H, t, J=6.2Hz), 6.96-7.04 (4H, m), 7.11-7.19 (4H, m).

参考例17D

tert-ブチル 2-((2, 2-ビス(4-フルオロフェニル)-5-ヒドロキシペンチル)アミノ)-2-オキソエチルカルバメート



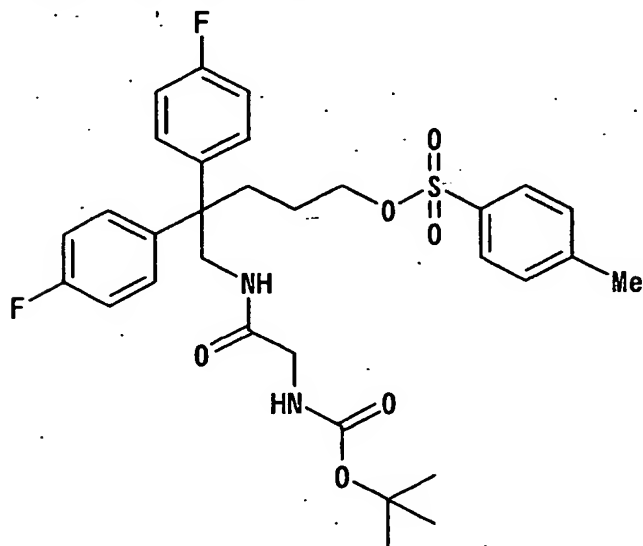
参考例16Dで得られた化合物から参考例2Dと同様にして合成した。

油状物。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.25-1.36 (2H, m), 1.42 (9H, s), 2.09-2.14 (2H, m), 3.57  
 5 (2H, t,  $J=5.9\text{Hz}$ ), 3.69 (2H, d,  $J=6.1\text{Hz}$ ), 3.98 (2H, d,  $J=6.2\text{Hz}$ ), 5.02 (1H, s), 5.76 (1H, s), 6.98-7.05 (4H, m), 7.11-7.17 (4H, m).

参考例18D

tert-ブチル 2-((2,2-ビス(4-フルオロフェニル)-5-(4-メチルベンゼンスルホ  
 ニルオキシ)ペンチル)アミノ)-2-オキソエチルカルバメート



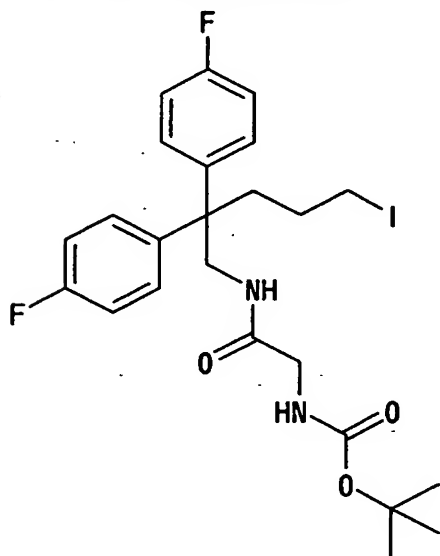
参考例17Dで得られた化合物から参考例6Dと同様にして合成した。

油状物。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.25-1.40 (11H, m), 2.03-2.08 (2H, m), 2.45 (3H, s), 3.67 (2H, d,  $J=6.1\text{Hz}$ ), 3.89-3.95 (4H, m), 4.94 (1H, s), 5.61-5.65 (1H, m), 6.96-7.11 (8H, m), 7.33 (2H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 7.74 (2H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ).

5 参考例19D

tert-ブチル 2-((2,2-ビス(4-フルオロフェニル)-5-ヨードペンチル)アミノ)-2-オキソエチルカルバメート



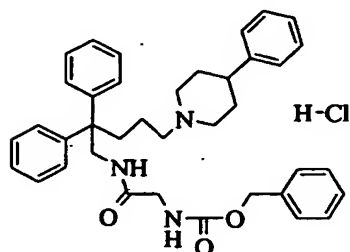
参考例18Dで得られた化合物から参考例7Dと同様にして合成した。

10 油状物。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.41 (9H, s), 1.47-1.57 (2H, m), 2.08-2.14 (2H, m), 2.39-3.23 (1H, m), 3.82-3.92 (7H, m), 5.77-5.81 (1H, m), 6.84-7.06 (6H, m), 7.19-7.27 (6H, m).

実施例1

15 ペンジル 2-((2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)アミノ)-2-オキソエチルカルバメート 塩酸塩



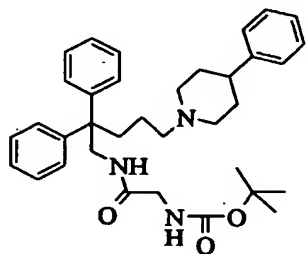


トリフェニルホスフィン(520 mg)のアセトニトリル溶液(10 ml)に氷冷下で臭素(320 mg)を加えた。続いて反応液にベンジル 2-((5-ヒドロキシ-2,2-ジフェニルペンチル)アミノ)-2-オキソエチルカルバメート(0.88 g)のアセトニトリル溶液(10 ml)を滴下した。室温で1時間攪拌後反応液を濃縮し、残さを酢酸エチルに溶かし、水洗乾燥後濃縮した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製(展開溶媒; IPE: 酢酸エチル=1:1)してブロム体を得た。ブロム体のアセトニトリル(20 ml)溶液に4-フェニルピペリジン(320 mg)と炭酸カリウム(300 mg)を加えた。反応液を40℃で終夜攪拌した後、水にあげ酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗乾燥後濃縮した。残さをアルミナカラムクロマトグラフィーで精製(展開溶媒: 酢酸エチル)しさらに塩酸塩とした後に、酢酸エチル/エタノールから再結晶し、標題化合物(0.56g)を得た。

融点: 167-168℃.

#### 実施例2

tert-ブチル 2-((2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)アミノ)-2-オキソエチルカルバメート

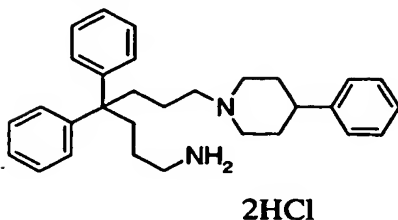


tert-ブチル 2-((5-ヒドロキシ-2,2-ジフェニルペンチル)アミノ)-2-オキソエチルカルバメートから実施例1と同様にして合成した。

融点: 145-146℃

#### 20 実施例3

4,4-ジフェニル-7-(4-フェニルピペリジノ)ヘプチルアミン 2塩酸塩

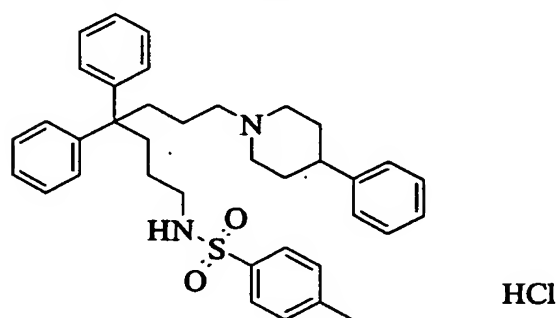


7-オキソ-4,4-ジフェニル-7-(4-フェニルピペリジノ)ヘプタンニトリル(2.2 g)のTHF (20 ml) 溶液に水素化リチウムアルミニウム (760 mg)のTHF (40 ml) 懸濁液を氷冷下加え、60℃で14時間攪拌した。反応終了後1規定水酸化ナトリウム水溶液をゆっくり滴下し析出した結晶をろ去後、ろ液を濃縮した。得られた残さを酢酸エチルに溶かし、有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。  
 5 残さを塩酸塩とし、ジクロロメタン-IPEから再結晶し、標題化合物 (2.0 g) を得た。

融点： 155-159℃.

#### 実施例4

10 N-(4,4-ジフェニル-7-(4-フェニルピペリジノ)ヘプチル)-4-メチルベンゼンスルホンアミド 塩酸塩

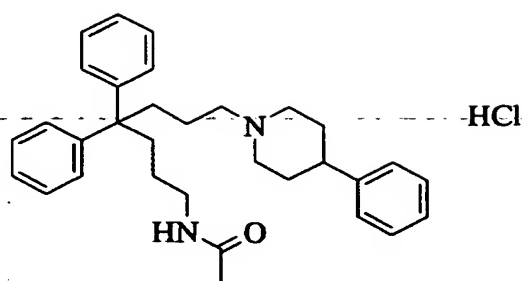


4,4-ジフェニル-7-(4-フェニルピペリジノ)ヘプチルアミン(500 mg)のジクロロメタン (15 ml) 溶液にトリエチルアミン (3 ml)、p-トシルクロリド (209 mg、1.1 mmol) およびDMAP (触媒量) を氷冷下加え、室温で1時間攪拌した。反応終了後、減圧下溶媒を留去し得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィに付した。ヘキサン-酢酸エチル (1:1) で精製し、さらに塩酸塩とした後、クロロホルム-IPEで再結晶し、標題化合物 (420 mg) を得た。

融点： 132-134℃

#### 20 実施例5

N-(4,4-ジフェニル-7-(4-フェニルピペリジノ)ヘプチル)アセタミド 塩酸塩

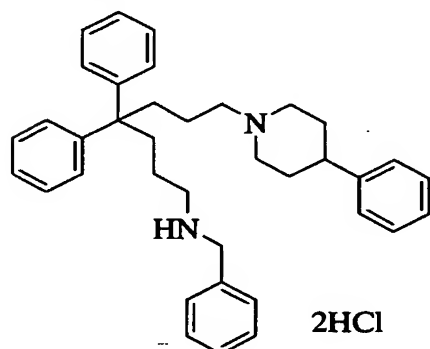


- 4,4-ジフェニル-7-(4-フェニルピペリジノ)ヘプチルアミン (400 mg) のジクロロメタン (15 ml) 溶液にトリエチルアミン (3 ml)、無水酢酸 (102 mg, 1 mmol) を氷冷下に加え、室温で12時間攪拌した。反応終了後、減圧下溶媒を留去し得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。酢酸エチル-メタノール (1:0~10:1) で溶出して精製した後に、酢酸エチル-IPEから再結晶して
- 5 標題化合物 (150 mg) を得た。

融点： 80-85℃

#### 実施例6

- 10 N-ベンジル-N-(4,4-ジフェニル-7-(4-フェニルピペリジノ)ヘプチル)アミン  
2塩酸塩



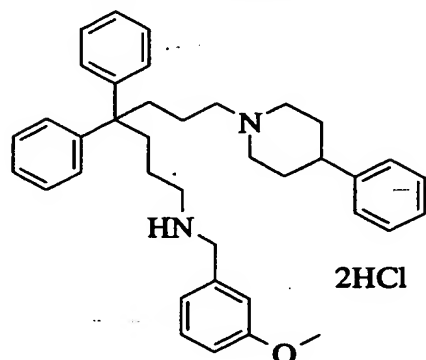
- 4,4-ジフェニル-7-(4-フェニルピペリジノ)ヘプチルアミン (426 mg)、ベンズアルデヒド (106 mg)、p-トシル酸-水和物 (触媒量) のベンゼン (5 ml) 溶液に無水硫酸マグネシウム (1 g) を加え、50℃で1時間攪拌した。沈殿物をろ去し、ろ液を減圧下濃縮し得られた残さをメタノール (5 ml) に溶解させ水素化ホウ素ナトリウム (38 mg) を加え室温で5分間攪拌した。反応終了後、減圧下濃縮し得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。酢酸エチル-メタノール (1:0~20:1) で溶出して精製しさらに塩酸塩とした後に
- 15

、クロロホルム-IPEから再結晶して標題化合物 (350 mg) を得た。

融点： 223-226℃

#### 実施例7

N-(4,4-ジフェニル-7-(4-フェニルピペリジノ)ヘプチル)-N-(3-メトキシベン  
5 ジル)アミン 2塩酸塩



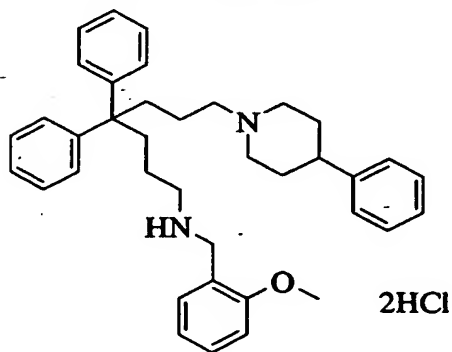
実施例 6 と同様にして合成した。

再結晶溶媒：クロロホルム-IPE.

融点： 215-217℃.

#### 10 実施例8

N-(4,4-ジフェニル-7-(4-フェニルピペリジノ)ヘプチル)-N-(2-メトキシベン  
ジル)アミン 2塩酸塩



実施例 6 と同様にして合成した。

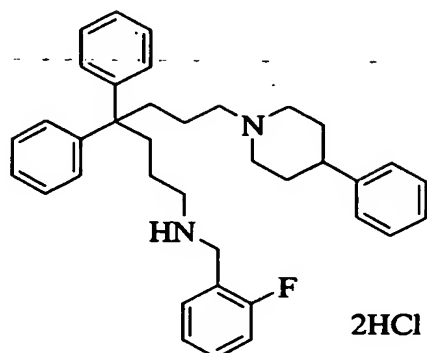
#### 15 再結晶溶媒：クロロホルム-IPE.

融点： 100-108℃.

#### 実施例9

N-(4,4-ジフェニル-7-(4-フェニルピペリジノ)ヘプチル)-N-(2-フルオロベン

ジル)アミン 2塩酸塩



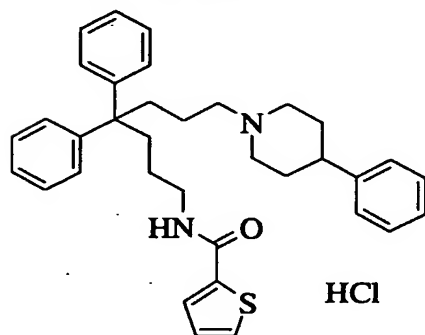
実施例 6 と同様にして合成した。

再結晶溶媒：クロロホルム-IPE

5 融点：198-200℃.

実施例10

N-(4,4-ジフェニル-7-(4-フェニルピペリジノ)ヘプチル)-2-チオフェンカルボキサミド 塩酸塩

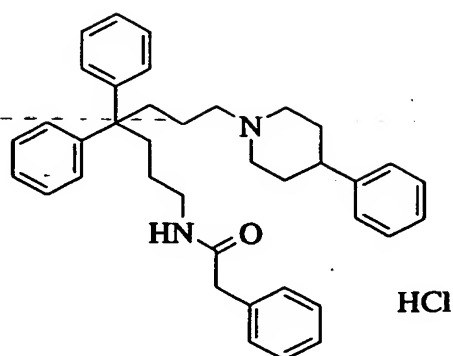


- 10 4,4-ジフェニル-7-(4-フェニルピペリジノ)ヘプチルアミン (426 mg) の酢酸エチル (10 ml) 溶液に飽和炭酸ナトリウム水溶液 (10 ml) を加え激しく攪拌しながら 2-チオフェンカルボニルクロリド (146 mg) を加えた。30分後有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄し乾燥後、濃縮した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。ヘキサン-酢酸エチル (1:1) で溶出し、さらに
- 15 塩酸塩とし、クロロホルム-IPEから再結晶し、標題化合物(0.5 g)を得た。

融点：125-130℃.

実施例11

N-(4,4-ジフェニル-7-(4-フェニルピペリジノ)ヘプチル)-2-フェニルアセタミド 塩酸塩



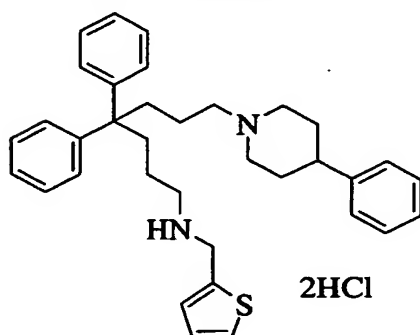
実施例 10 と同様にして合成した。

再結晶溶媒：クロロホルム-IPE.

融点：103-110℃

#### 5 実施例12

N-(4,4-ジフェニル-7-(4-フェニルピペリジノ)ヘプチル)-N-(2-チエニルメチル)アミン 2塩酸塩

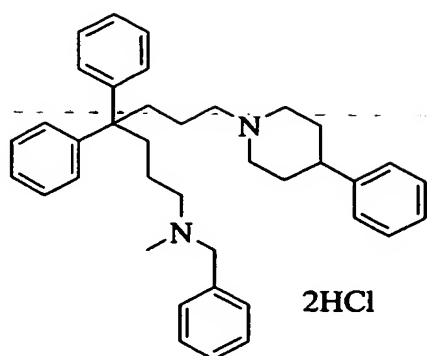


- 10 N-(4,4-ジフェニル-7-(4-フェニルピペリジノ)ヘプチル)-2-チオフェンカルボキサミドのフリー体 (300 mg) の THF (5 ml) 溶液に水素化リチウムアルミニウム (114 mg) の THF (5 ml) 懸濁液を氷冷下に加え、12時間加熱環流した。反応終了後、1規定水酸化ナトリウム水溶液をゆっくり滴下し、析出した結晶をろ去後、ろ液を濃縮した。残さを酢酸エチルに溶解し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、濃縮して標題化合物 (300 mg) をアモルファス晶で得た。得られた化合物の一部を塩酸塩とし、クロロホルム-IPEから再結晶した。

融点：120-125℃.

#### 実施例13

N-ベンジル-N-(4,4-ジフェニル-7-(4-フェニルピペリジノ)ヘプチル)-N-メチルアミン 2塩酸塩

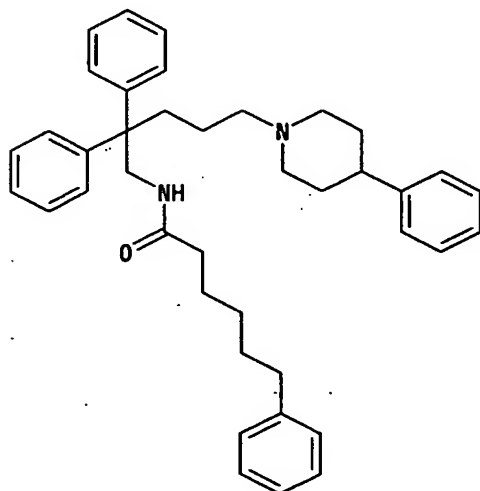


N-ベンジル-N-(4,4-ジフェニル-7-(4-フェニルピペリジノ)ヘプチル)アミン  
(175 mg) のアセトニトリル (5 ml) -37%ホルマリン (0.3 ml) 溶液にシアノ水  
素化ホウ素ナトリウム (31 mg) および酢酸 (0.5 ml) を加え室温で1時間攪拌  
5 した。反応終了後、減圧下濃縮し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマト  
グラフィーに付した。酢酸エチルで溶出して精製し、塩酸塩とした後に、クロ  
ロホルム-IPEで再結晶して標題化合物 (130mg) を得た。

融点： 115-120℃.

#### 実施例14

10 N-(2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)-6-フェニルヘキサ  
ナミド



6-フェニルヘキサン酸 (80 mg) のTHF (5 ml) 溶液に、氷冷下、塩化オキザ  
リル (63 mg) とDMFを一滴加え、2時間室温で攪拌した後、減圧下、濃縮した。  
15 この残さを、参考例5Dで合成した2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)  
ペンタンアミン (110 mg) とトリエチルアミン (56 mg) のTHF (10 ml) 溶液に

氷冷下に加え、1時間攪拌した。反応液に飽和重曹水 (100 ml) を加え酢酸エチル (100 ml) で抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下濃縮し得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (2:1) ~ 酢酸エチルで溶出し標題化合物 (110 mg) を得た。

5 。

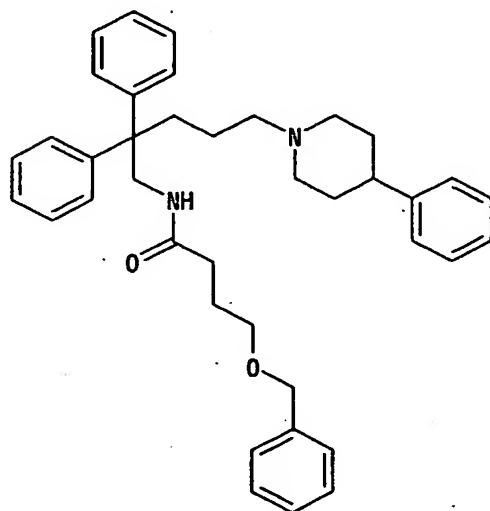
非晶状粉末。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.25-1.38 (5H, m), 1.45-1.68 (5H, m), 1.72-1.78 (2H, m), 1.82-2.03 (6H, m), 2.28 (2H, t,  $J=7.3$  Hz), 2.25-2.45 (1H, m), 2.52 (2H, t,  $J=7.6$  Hz), 2.88 (2H, d,  $J=11.4$  Hz), 3.99 (2H, d,  $J=5.9$  Hz), 4.96 (1H, t,  $J=5.6$  Hz), 7.12-7.34 (20H, m) .

10

#### 実施例15

4-ベンジルオキシ-N-(2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)ブチラミド



15 実施例14と同様にして合成した。

非晶状粉末。

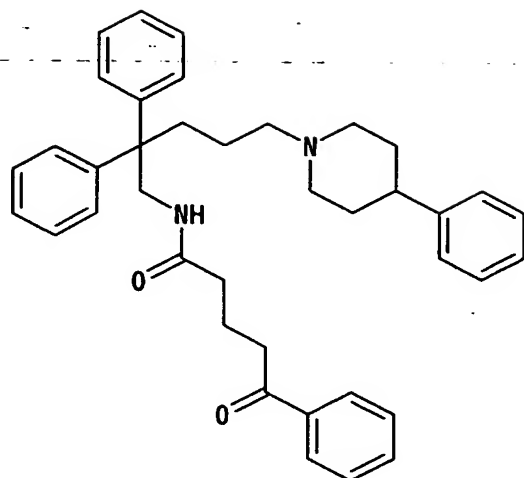
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.27-1.38 (2H, m), 1.68-2.44 (15H, m), 2.87-2.92 (2H, m), 3.41 (2H, t,  $J=6.0$  Hz), 3.99 (2H, d,  $J=5.9$  Hz), 4.39 (2H, s), 5.14 (1H, t,  $J=5.7$  Hz), 7.15-7.31 (20H, m) .

20 実施例16

4-ベンゾイル-N-(2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)ブチ



ラミド



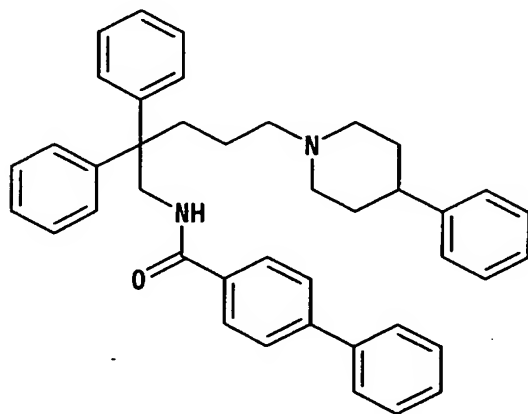
実施例14と同様にして合成した。

再結晶溶媒：酢酸エチル-ヘキサン。

5 融点：101-102℃。

実施例17

N-(2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)-4-フェニルベンズ  
アミド



- 10 参考例5Dで合成した2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンタンア  
ミン (150 mg) とトリエチルアミン (57 mg) のTHF (5 ml) 溶液に4-ビフェニ  
ルカルボニルクロライド (98 mg) を氷冷下に加え、1.5時間攪拌した。反応液に  
飽和重曹水 (100 ml) を加え酢酸エチル (100 ml) で抽出し、飽和食塩水で洗  
浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下濃縮し得られた残さをシリカゲ  
15 ルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル～酢酸エチル-メタノール (

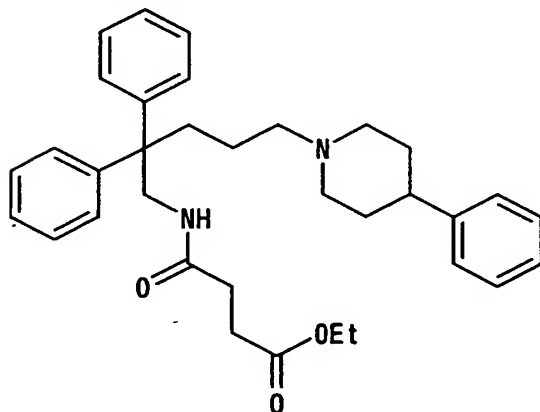
20:1) で溶出し標題化合物 (110 mg) を得た。

再結晶溶媒：エーテル-ヘキサン。

融点：155-156℃

#### 実施例18

- 5 N-(2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)-3-エトキシカルボニルプロパナミド



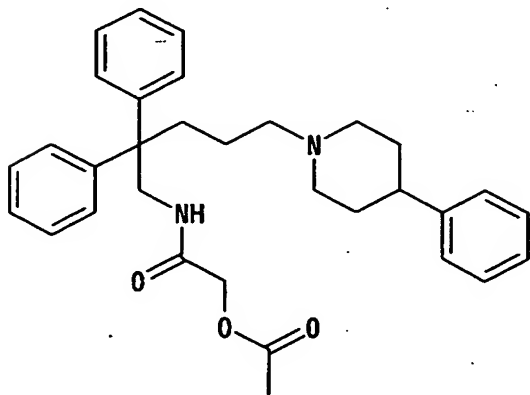
実施例17と同様にして合成した。

非晶状粉末。

- 10  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.19-1.31 (5H, m), 1.68-2.60 (15H, m), 2.85-2.91 (2H, m), 3.99-4.02 (2H, m), 4.09 (2H, q,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 7.17-7.33 (15H, m).

#### 実施例19

2-アセトキシ-N-(2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)アセタミド



15

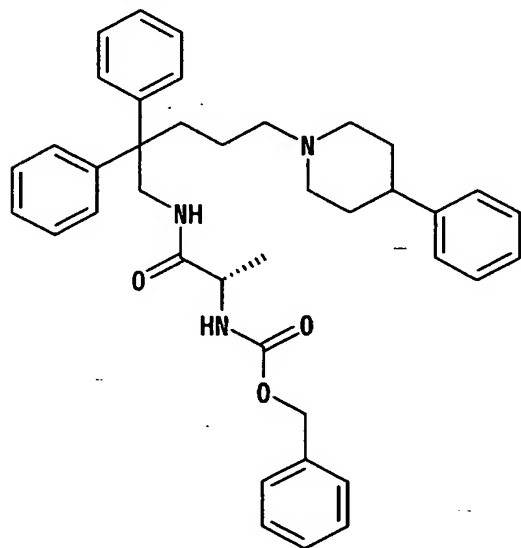
実施例17と同様にして合成した。

再結晶溶媒：ジエチルエーテル-ヘキサン。

融点：106－107℃.

### 実施例20

ベンジル (1S)-2-((2, 2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)アミノ)-1-メチル-2-オキソエチルカルバメート



5

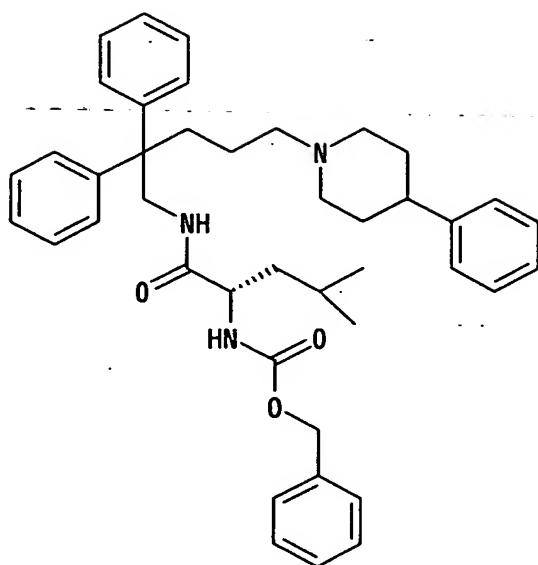
参考例5Dで合成した2, 2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンタンアミン (110 mg) とZ-L-アラニン (68 mg)、HOBt (41 mg) のアセトニトリル (10 ml) 溶液にWSC (58 mg) を-20℃で加え、18時間室温で攪拌した。反応液に水 (100 ml) を加え酢酸エチル (100 ml) で抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下濃縮し得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-メタノール (100:1～25:1) で溶出し  
10 標題化合物 (120 mg) を得た。

非晶状粉末。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.39 (3H, d, J=7.3Hz), 1.59 (4H, s), 1.96 (2H, br),  
15 2.58-2.92 (7H, m), 3.53-3.59 (1H, m), 3.71-3.82 (2H, m), 4.11-4.25 (2H, m), 5.07 (2H, s), 5.89 (1H, br), 6.30 (1H, br), 7.12-7.40 (20H, m).

### 実施例21

ベンジル (1S)-1-(((2, 2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)アミノ)カルボニル)-3-メチルブチルカルバメート



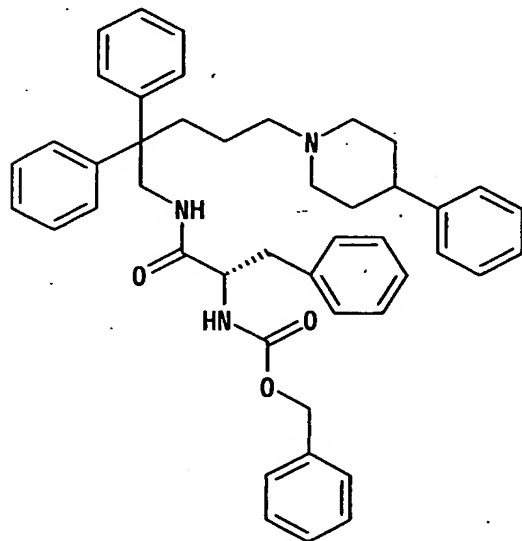
実施例20と同様にして合成した。

非晶状粉末。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 0.84 (6H, d,  $J=6.2\text{Hz}$ ), 1.21-2.09 (12H, m), 2.22-2.45 (4H, m), 2.84-2.90 (2H, m), 3.87-4.03 (2H, m), 4.08-4.17 (1H, m), 5.05 (2H, s), 5.12 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 5.56 (1H, brs), 7.14-7.35 (20H, m).

実施例22

ベンジル (1S)-1-ベンジル-((2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)アミノ)-2-オキソエチルカルバメート



10

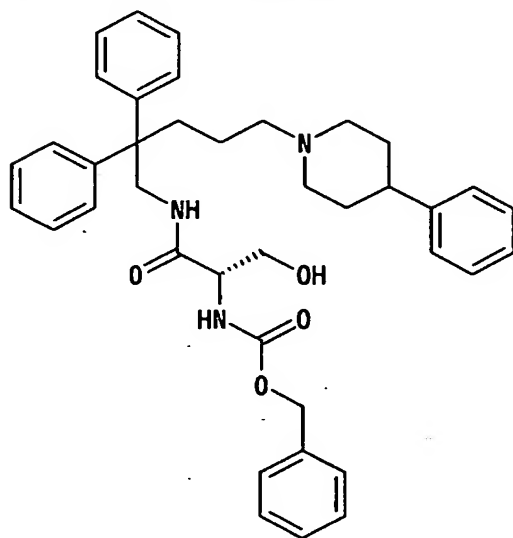
実施例20と同様にして合成した。

非晶状粉末。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.21-1.28 (3H, m), 1.81-2.03 (6H, m), 2.34-2.47 (3H, m), 2.99-3.02 (4H, m), 3.90-3.92 (2H, m), 4.06-4.30 (2H, m), 5.00 (2H, s), 5.42 (1H, br), 5.53 (1H, br), 7.04-7.32 (25H, m).

5 実施例23

ベンジル (1S)-2-((2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)アミノ)-1-ヒドロキシメチル-2-オキソエチルカルバメート



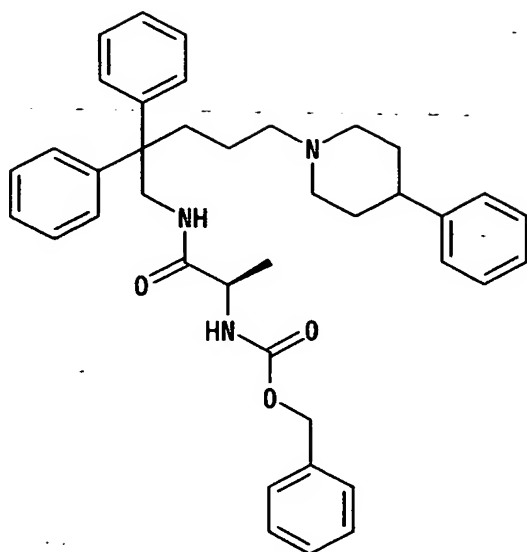
実施例20と同様にして合成した。

10 非晶状粉末。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.21-1.46 (2H, m), 1.82-2.30 (9H, m), 2.50-2.56 (3H, m), 3.15-3.32 (2H, m), 3.66 (1H, dd,  $J=11.1\text{Hz}$ ,  $4.7\text{Hz}$ ), 3.84 (1H, dd,  $J=13.0\text{Hz}$ ,  $5.0\text{Hz}$ ), 4.06-4.17 (3H, m), 5.02 (2H, s), 5.98 (1H, br), 6.02 (1H, br), 7.14-7.32 (20H, m).

15 実施例24

ベンジル (1R)-2-((2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)アミノ)-1-メチル-2-オキソエチルカルバメート



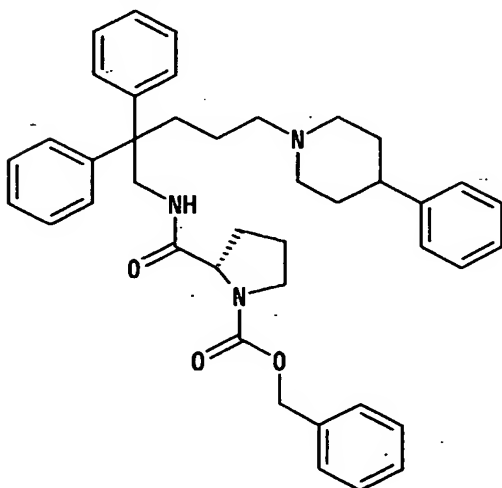
実施例20と同様にして合成した。

非晶状粉末。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.21-1.32 (6H, m), 1.71-2.09 (6H, m), 2.24-2.52 (3H, m),  
 5 2.87-2.93 (2H, m), 3.83-4.16 (4H, m), 5.05 (2H, s), 5.30 (1H, d,  $J=6.2\text{Hz}$ ),  
 5.55 (1H, t,  $J=5.1\text{Hz}$ ), 7.14-7.34 (20H, m).

実施例25

(2S)-1-ベンジルオキシカルボニル-2-(((2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペ  
 リジノ)ペンチル)アミノ)カルボニル)ピロリジン



10

実施例20と同様にして合成した。

非晶状粉末。

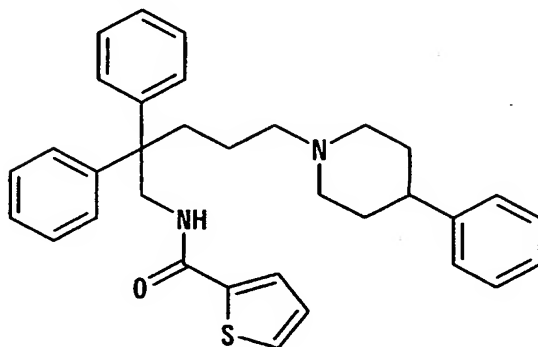
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.21-1.28 (2H, m), 1.61-2.47 (13H, m), 2.85-2.90 (2H, m),

3.18-3.34 (2H, m), 3.86-4.25 (3H, m), 5.07 (2H, brs), 5.54, 6.07 (1H, 2br),  
7.16-7.34 (20H, m).

#### 実施例26

N-(2, 2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)-2-チオフェンカル

#### 5 ポキサミド



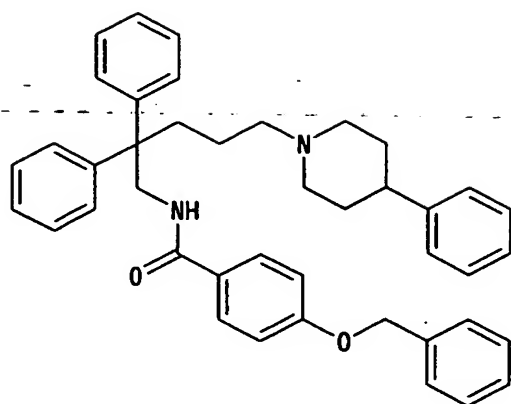
参考例5Dで合成した2, 2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンタンア  
ミン (510 mg) と2-チオフェンカルボン酸 (176 mg) のアセトニトリル (20 ml  
) 溶液にWSC (265 mg) を氷冷下に加え、16時間室温で攪拌した。反応液に水 (200  
10 ml) を加え酢酸エチル (200 ml) で抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナ  
トリウムで乾燥した。減圧下濃縮し得られた残さをシリカゲルカラムクロマト  
グラフィーに付し、酢酸エチル～酢酸エチル-メタノール (20:1) で溶出し標題  
化合物 (510 mg) を得た。

再結晶溶媒：ジエチルエーテル。

15 融点：80-81℃。

#### 実施例27

4-ベンジルオキシ-N-(2, 2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)  
ベンズアミド



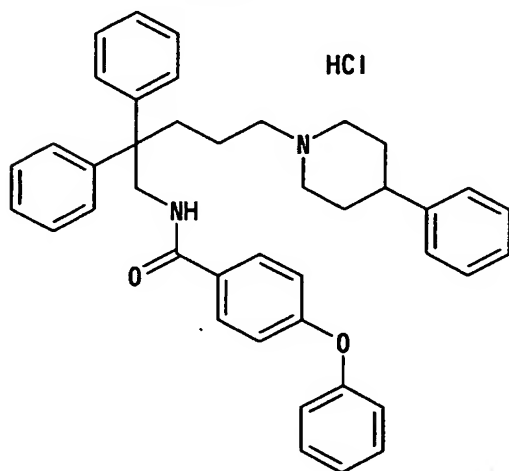
実施例26と同様にして合成した。

再結晶溶媒：酢酸エチル-ヘキサン。

融点：148-149℃。

#### 5 実施例28

N-(2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)-4-フェノキシベン  
ズアミド 塩酸塩



実施例26と同様にして合成し、塩酸塩とした。

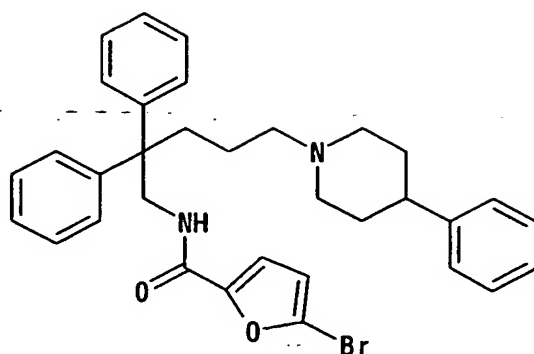
#### 10 再結晶溶媒：酢酸エチル-ジエチルエーテル。

融点：199-204℃。

#### 実施例29

5-プロモ-N-(2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)-2-フラン  
カルボキサミド





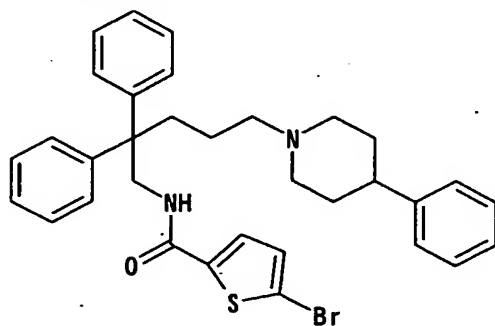
実施例26と同様にして合成した。

再結晶溶媒：ジエチルエーテル-ヘキサン。

融点：129-130℃。

#### 5 実施例30

5-プロモ-N-(2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)-2-チオフェンカルボキサミド



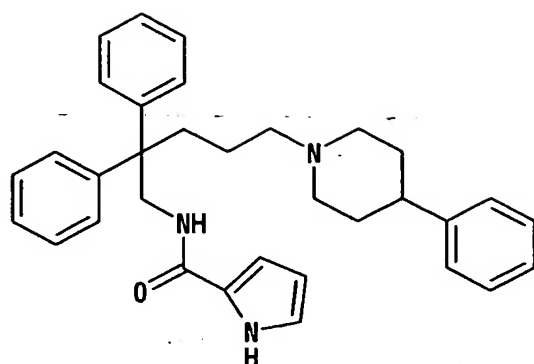
実施例26と同様にして合成した。

#### 10 再結晶溶媒：酢酸エチル-ヘキサン。

融点：147-148℃。

#### 実施例31

N-(2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)-2-ピロールカルボキサミド



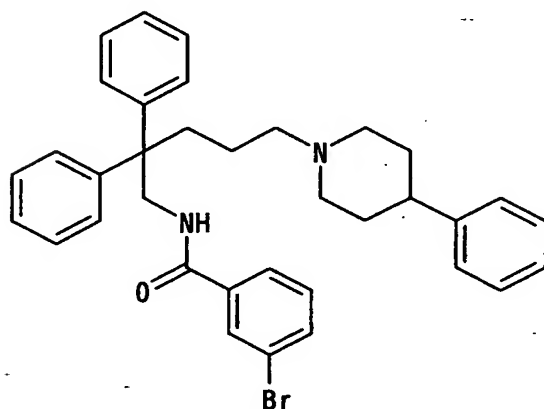
実施例26と同様にして合成した。

再結晶溶媒：ジエチルエーテル-ヘキサン。

融点：155-156℃。

#### 5 実施例32

3-プロモ-N-(2, 2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)ベンズアミド



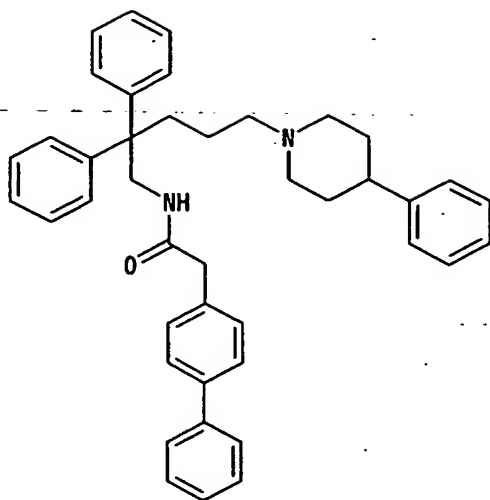
実施例26と同様にして合成した。

10 再結晶溶媒：ジエチルエーテル-ヘキサン。

融点：103-104℃。

#### 実施例33

N-(2, 2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)-4-ビフェニルアセタミド



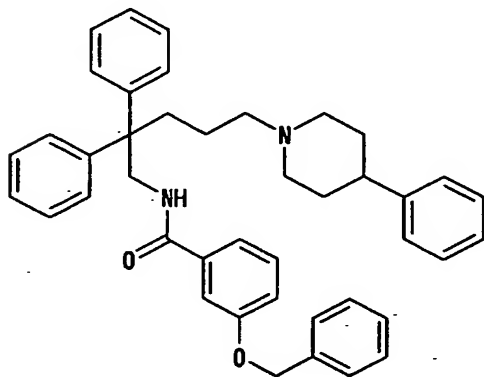
実施例26と同様にして合成した。

再結晶溶媒：酢酸エチル-ヘキサン。

融点：86-87℃。

#### 5 実施例34

3-ベンジルオキシ-N-(2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)ベンズアミド



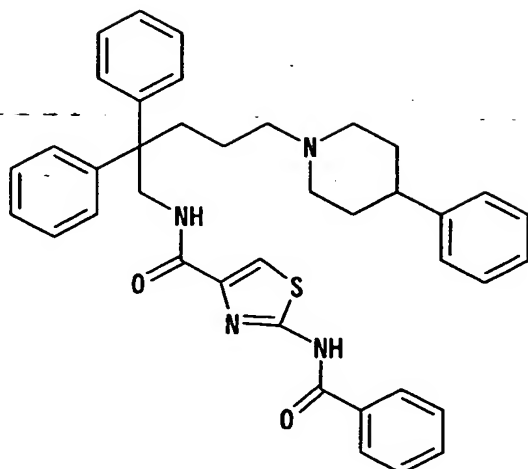
実施例26と同様にして合成した。

#### 10 再結晶溶媒：酢酸エチル-ジエチルエーテル。

融点：122-123℃。

#### 実施例35

2-ベンゾイルアミノ-N-(2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)チアゾール-4-カルボキサミド



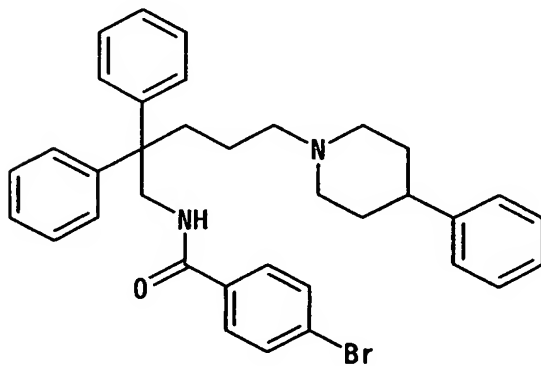
実施例26と同様にして合成した。

再結晶溶媒：酢酸エチル-ヘキサン。

融点：181-182℃。

5 実施例36

4-プロモ-N-(2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)ベンズアミド



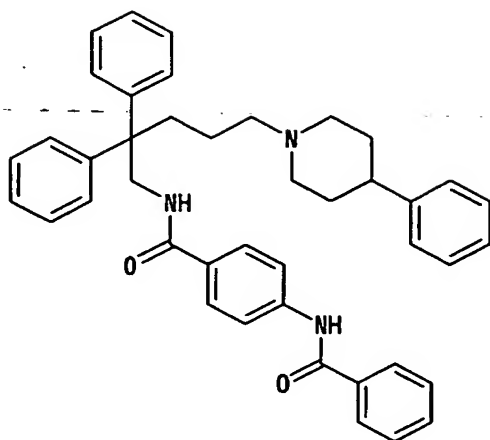
実施例17と同様にして合成した。

10 再結晶溶媒：酢酸エチル-ヘキサン。

融点：140-141℃。

実施例37

4-ベンゾイルアミノ-N-(2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)ベンズアミド



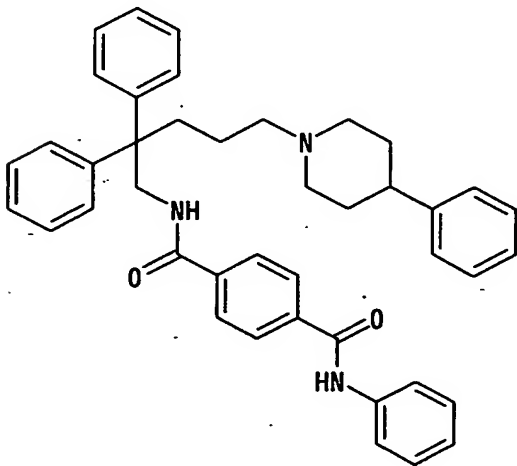
実施例26と同様にして合成した。

非晶状粉末。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.26-1.43 (3H, m), 1.63-1.92 (5H, m), 2.13-2.41 (5H, m),  
 5 2.84-2.91 (2H, m), 4.18 (2H, d, J=5.8Hz), 5.67 (1H, brs), 7.14-7.39 (15H,  
 m), 7.46-7.58 (5H, m), 7.67 (2H, d, J=8.8Hz), 7.84-7.89 (3H, m).

実施例38

N-(2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)-4-(フェニルアミノ  
 カルボニル)ベンズアミド



10

実施例26と同様にして合成した。

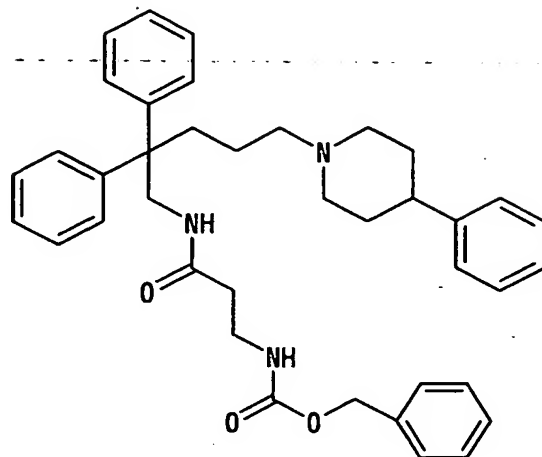
再結晶溶媒：酢酸エチル-ジエチルエーテル。

融点：134-135℃。

実施例39

15 ベンジル 3-((2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)アミノ)-

## 3-オキソプロピルカルバメート



実施例26と同様にして合成した。

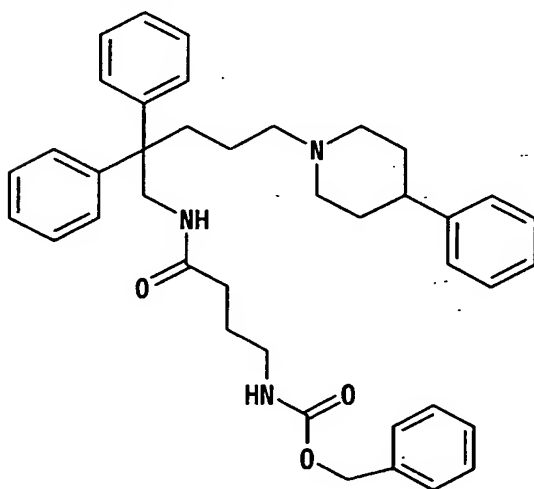
非晶状粉末。

- 5  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.21-1.33 (2H, m), 1.67-2.09 (8H, m), 2.20-2.61 (5H, m), 2.89-2.94 (2H, m), 3.42 (2H, q,  $J=5.9\text{Hz}$ ), 4.00 (2H, d,  $J=6.1\text{Hz}$ ), 5.08 (1H, br), 5.11 (2H, s), 6.05 (1H, br), 7.13-7.37 (20H, m).

## 実施例40

ベンジル 4-((2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)アミノ)-

## 10 4-オキソブチルカルバメート



実施例26と同様にして合成した。

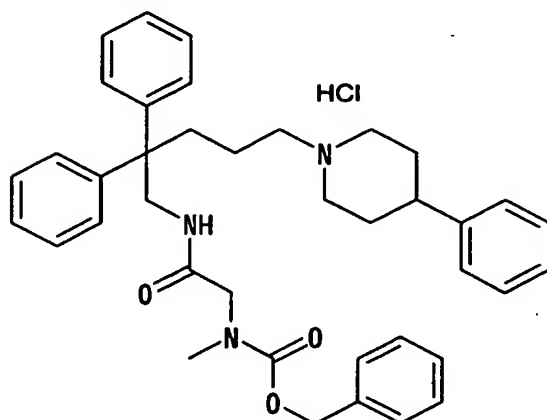
非晶状粉末。

- $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.21-1.38 (2H, m), 1.67-2.12 (12H, m), 2.24-2.52 (3H, m),

2.86-2.91 (2H, m), 3.10 (2H, q, J=6.4Hz), 4.00 (2H, d, J=5.9Hz), 5.05 (2H, s), 5.14 (1H, br), 5.30 (1H, br), 7.17-7.32 (20H, m).

#### 実施例41

ベンジル N-(2-((2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)アミノ)-2-オキソエチル)-N-メチル)カルバメート 塩酸塩



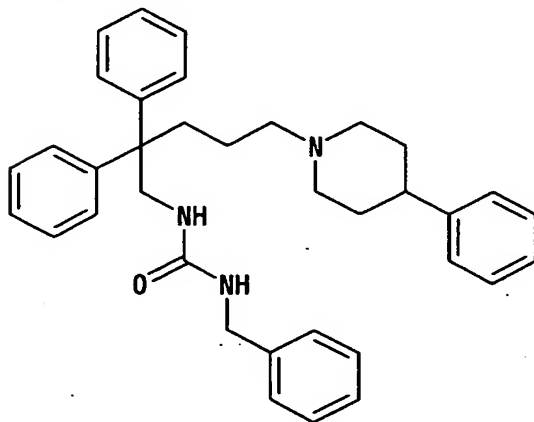
実施例26と同様にして合成した。

非晶状粉末。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.53-1.68 (3H, m), 2.17-2.28 (2H, m), 2.65 (4H, brs), 2.89 (5H, br s), 3.49-3.55 (2H, m), 3.88-4.00 (4H, m), 5.08 (2H, s), 5.66 (1H, t, J=5.7Hz), 7.15-7.35 (20H, m), 12.02 (1H, br).

#### 実施例42

1-ベンジル-3-(2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)ウレア



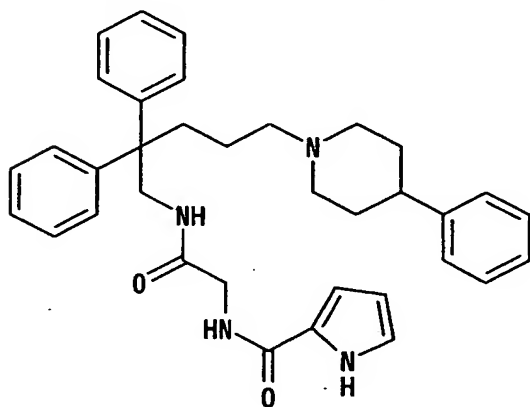
15 参考例5Dで合成した2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンタンアミン (110 mg) とイソシアン酸ベンジル (41 mg) のピリジン (5 ml) 溶液を3

時間室温で攪拌した後、減圧下、濃縮した。この残さを水 (100 ml) と酢酸エチル (100 ml) で分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下濃縮し得られた残さを酢酸エチル-ヘキサンで再結晶し標題化合物 (114 mg) を得た。

5 融点 : 156-157℃.

#### 実施例43

N-(2-((2, 2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)アミノ)-2-オキソエチル)ピロール-2-カルボキサミド



- 10 実施例2で合成したtert-ブチル 2-((2, 2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)アミノ)-2-オキソエチルカルバメート (4.0 g) の酢酸エチル (60 ml) 溶液に4規定塩化水素-酢酸エチル (150 ml) を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を濃縮し、メタノール-酢酸エチルで再沈殿させ、ジアミンを塩酸塩として得た (4.3 g) 。このアミン塩酸塩 (200 mg) とピロール-2-カルボン酸 (46 mg) 、トリエチルアミン (77 mg) のアセトニトリル (15 ml) 溶液に氷冷下、WSC (80 mg) を加え、室温で19時間攪拌した。反応液に水 (200 ml) を加え酢酸エチル (200 ml) で抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下濃縮し得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル~酢酸エチル-メタノール (5:1) で溶出し、さらに酢酸エチル-ヘキサンから再結晶し標題化合物 (97 mg) を得た。
- 20

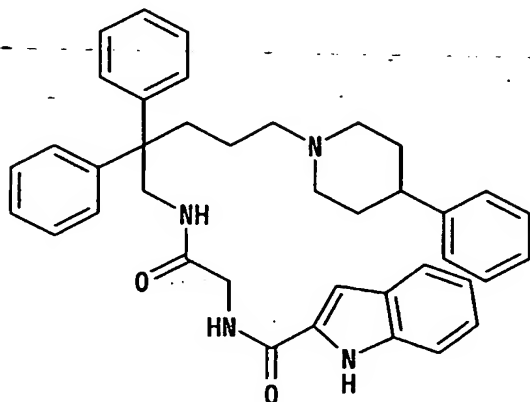
融点 : 158-159℃.

#### 実施例44

N-(2-((2, 2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)アミノ)-2-オキ



## ソエチル)インドール-2-カルボキサミド



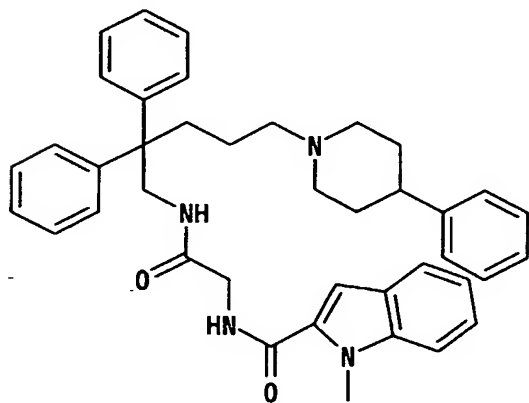
実施例43と同様にして合成した。

再結晶溶媒：酢酸エチル-ヘキサン。

5 融点：184-185℃。

## 実施例45

N-(2-((2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)アミノ)-2-オキソエチル)-1-メチルインドール-2-カルボキサミド



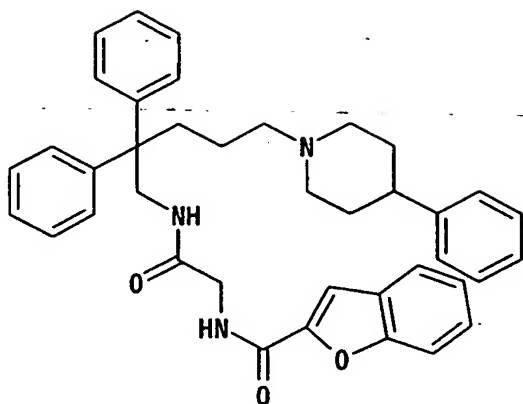
10 実施例43と同様にして合成した。

非晶状粉末。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.22-1.38 (2H, m), 1.76-2.48 (11H, m), 2.94-2.99 (2H, m), 3.97 (3H, s), 3.98-4.06 (4H, m), 5.76 (1H, brs), 6.93 (1H, s), 7.11-7.41 (19H, m), 7.63-7.67 (1H, m).

15 実施例46

N-(2-((2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)アミノ)-2-オキソエチル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド



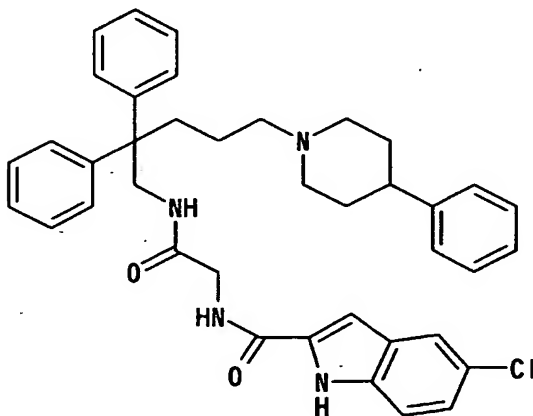
実施例43と同様にして合成した。

非晶状粉末。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.26-1.34 (2H, m), 1.80-2.47 (11H, m), 2.94-2.99 (2H, m),  
 5 4.01-4.07 (4H, m), 5.61 (1H, brs), 7.06-7.55 (20H, m), 7.68-7.72 (1H, m).

実施例47

5-クロロ-N-(2-((2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)アミノ)-2-オキソエチル)インドール-2-カルボキサミド



10 実施例43と同様にして合成した。

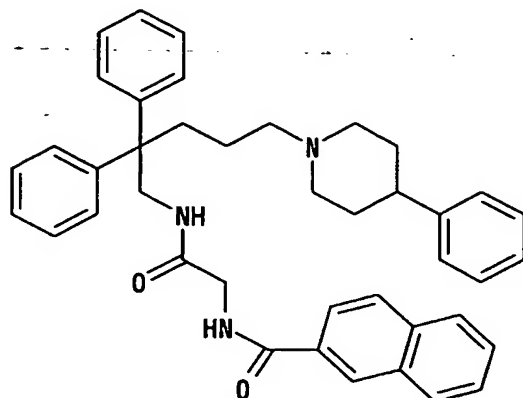
非晶状粉末。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.22-1.29 (2H, m), 1.73-2.35 (13H, m), 2.94-2.98 (2H, m),  
 3.98-4.17 (4H, m), 5.80 (1H, brs), 6.92 (1H, s), 7.06-7.63 (19H, m), 9.92  
 (1H, s).

15 実施例48

N-(2-((2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)アミノ)-2-オキ

## ソエチル)ナフタレン-2-カルボキサミド



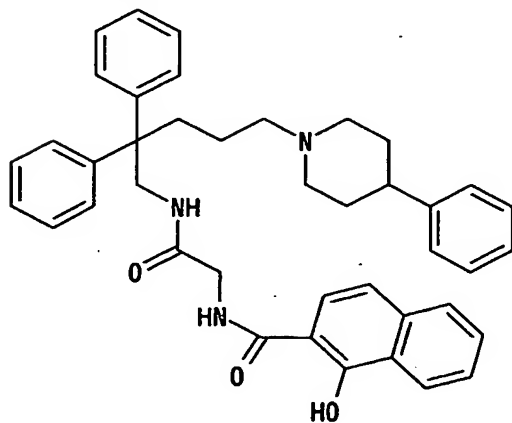
実施例43と同様にして合成した。

非晶状粉末。

- 5  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.25-1.33 (2H, m), 1.75-2.19 (9H, m), 2.30-2.38 (3H, m), 2.94-2.99 (2H, m), 3.98-4.05 (4H, m), 5.92 (1H, brs), 7.09-7.26 (15H, m), 7.53-7.59 (3H, m), 7.86-7.88 (4H, m), 8.32 (1H, s).

## 実施例49

- 10 N-(2-((2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)アミノ)-2-オキ  
ソエチル)-1-ヒドロキシナフタレン-2-カルボキサミド



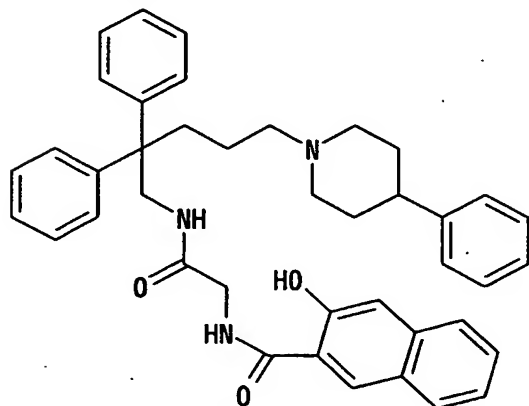
実施例43と同様にして合成した。

非晶状粉末。

- 15  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.25-1.33 (2H, m), 1.75-2.11 (10H, m), 2.38-2.46 (3H, m), 3.11-3.15 (2H, m), 4.00-4.05 (4H, m), 5.89 (1H, brs), 7.08-7.24 (18H, m), 7.45-7.72 (3H, m), 8.39-8.43 (1H, m).

## 実施例50

N-(2-((2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)アミノ)-2-オキソエチル)-3-ヒドロキシナフタレン-2-カルボキサミド



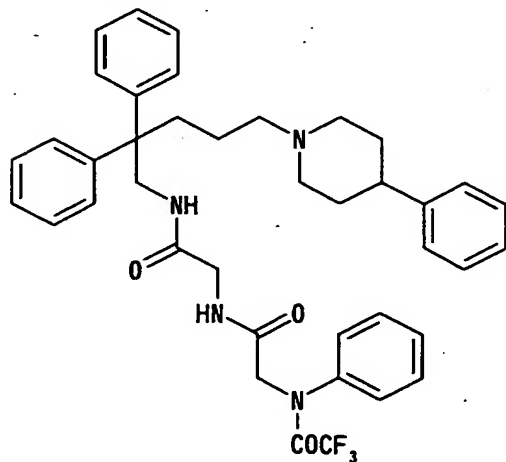
5 実施例43と同様にして合成した。

非晶状粉末。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.26-1.34 (2H, m), 1.85-2.21 (10H, m), 2.42-2.49 (3H, m), 3.12-3.19 (2H, m), 4.01-4.06 (4H, m), 5.80 (1H, brs), 7.08-7.35 (18H, m), 7.48-7.53 (1H, m), 7.68 (1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.84 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ).

## 10 実施例51

N-(2-((2-((2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)アミノ)-2-オキソエチル)アミノ)-2-オキソエチル)-2,2,2-トリフルオロ-N-フェニルアセタミド



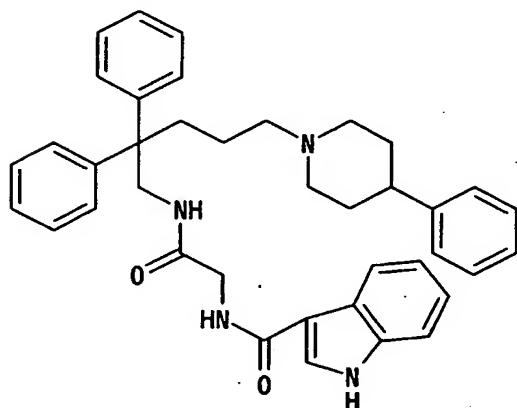
15 実施例43と同様にして合成した。

再結晶溶媒：酢酸エチル-ヘキサン。

融点：145－146℃.

### 実施例52

N-(2-((2, 2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)アミノ)-2-オキソエチル)インドール-3-カルボキサミド



5

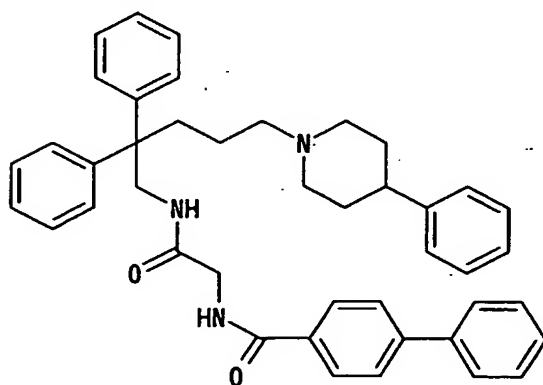
実施例43と同様にして合成した。

再結晶溶媒：酢酸エチル-ヘキサン。

融点：153－154℃.

### 実施例53

10 N-(2-((2, 2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)アミノ)-2-オキソエチル)-4-ビフェニルカルボキサミド



15 実施例43と同様にしてジアミン塩酸塩を合成した。このジアミン塩酸塩 (120 mg) とトリエチルアミン (80 mg) のTHF (10 ml) 溶液に氷冷下、4-ビフェニルカルボニルクロリド (54 mg) を加え、2時間攪拌した。反応液に飽和重曹水 (100 ml) を加え酢酸エチル (100 ml) で抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下濃縮し得られた残さをシリカゲルカラムクロ

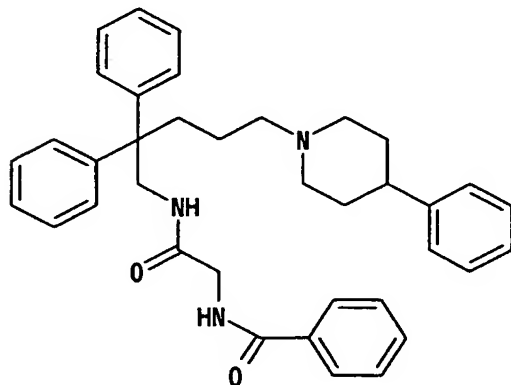
マトグラフィーに付し、酢酸エチル～酢酸エチル-メタノール (10:1) で溶出し  
標題化合物 (100 mg) を得た。

非晶状粉末。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.22-1.48 (2H, m), 1.81-2.36 (9H, m), 2.42-2.68 (3H, m),  
5 3.18-3.22 (2H, m), 4.01-4.13 (4H, m), 5.81 (1H, brs), 7.10-7.29 (20H, m),  
7.40-7.51 (1H, m), 7.62-7.70 (2H, m), 7.93 (1H, d, J=8.3Hz).

#### 実施例54

N-(2-((2, 2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)アミノ)-2-オキ  
ソエチル)ベンズアミド



10

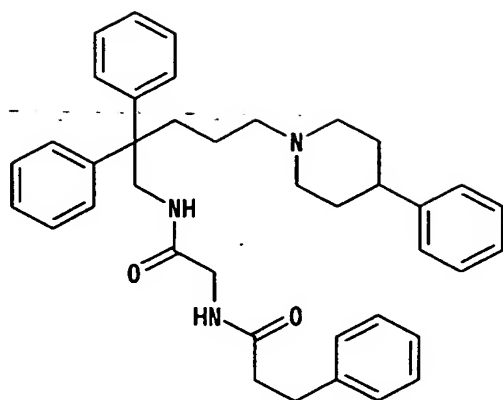
実施例53と同様にして合成した。

非晶状粉末。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.24-1.55 (2H, m), 1.82-1.89 (2H, m), 2.02-2.31 (9H, m),  
2.54-2.60 (3H, m), 3.25-3.30 (2H, m), 3.98-4.09 (2H, m), 5.89-5.92 (1H,  
15 m), 7.07-7.54 (18H, m), 7.79-7.83 (1H, m), 8.04-8.18 (1H, m).

#### 実施例55

N-(2-((2, 2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)アミノ)-2-オキ  
ソエチル)-3-フェニルプロパナミド



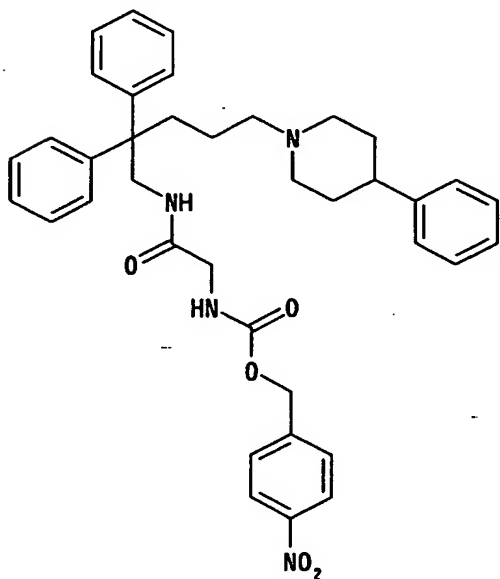
実施例53と同様にして合成した。

非晶状粉末。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.21-1.38 (2H, m), 1.78-2.17 (9H, m), 2.39-2.53 (4H, m),  
 5 2.83-3.03 (4H, m), 3.73 (2H, d, J=5.3Hz), 3.99 (2H, d, J=5.9Hz), 5.67-  
 5.73 (1H, m), 6.69-6.74 (1H, m), 7.13-7.31 (20H, m).

実施例56

4-ニトロベンジル 2-((2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)  
 アミノ)-2-オキソエチルカルバメート



10

実施例53と同様にして合成した。

非晶状粉末。

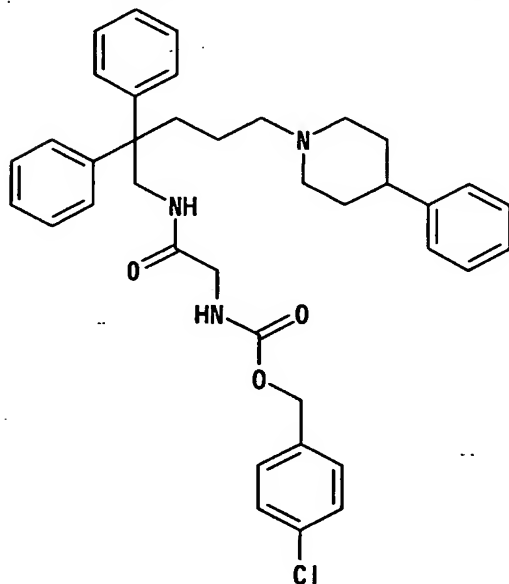
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.21-1.33 (2H, m), 1.78-2.15 (8H, m), 2.29-2.49 (3H, m),  
 2.92-2.97 (2H, m), 3.73 (2H, d, J=5.5Hz), 4.01 (2H, d, J=5.9Hz), 5.14 (2H,

s), 5.53 (1H, s), 5.79 (1H, s), 7.13-7.32 (15H, m), 7.45 (2H, d, J=8.5Hz), 8.18 (2H, d, J=8.7Hz).

#### 実施例57

4-クロロベンジル 2-((2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)

5 アミノ)-2-オキソエチルカルバメート



実施例43と同様にしてジアミン塩酸塩を合成した。このジアミン塩酸塩 (150 mg) とトリエチルアミン (115 mg) のTHF (6 ml) 溶液に0-4-クロロベンジル-0'-4-ニトロフェニルカーボネート (175 mg) を加え、室温で18時間攪拌した。

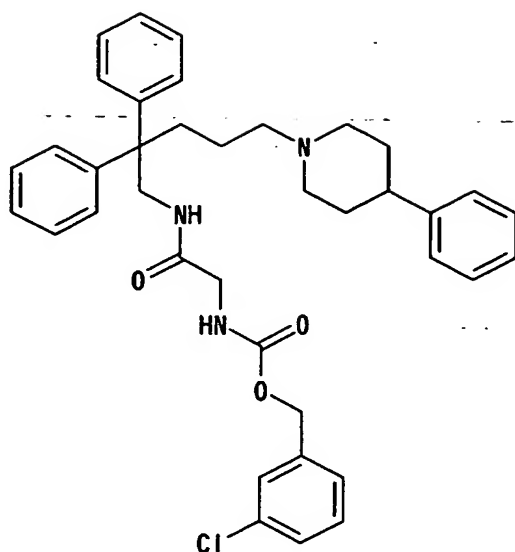
10 反応液に飽和重曹水 (100 ml) を加え酢酸エチル (100 ml) で抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下濃縮し得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル～酢酸エチル-メタノール (10:1) で溶出し、酢酸エチル-ヘキサンで再結晶し標題化合物 (124 mg) を得た。

15 融点: 130-131℃.

#### 実施例58

3-クロロベンジル 2-((2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)アミノ)-2-オキソエチルカルバメート





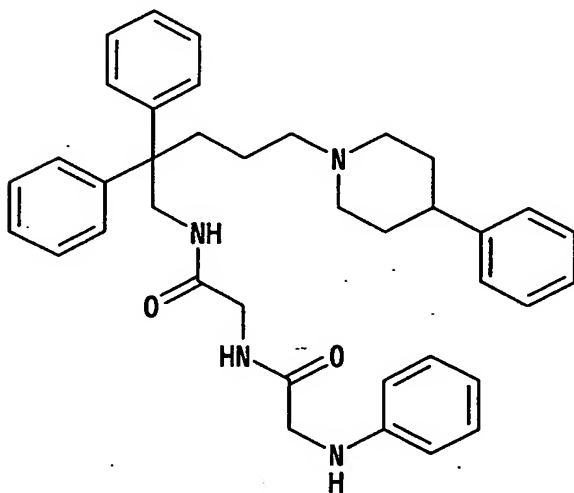
実施例57と同様にして合成した。

再結晶溶媒：ジエチルエーテル。

融点：125-126℃。

#### 5 実施例59

2-アニリノ-N-(2-((2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)アミノ)-2-オキソエチル)アセタミド



10 実施例51で合成したN-(2-((2-((2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)アミノ)-2-オキソエチル)アミノ)-2-オキソエチル)-2,2,2-トリフルオロ-N-フェニルアセタミド (150 mg) のTHF (3 ml) 溶液に5規定水酸化ナトリウム水溶液 (3 ml) を加え、室温で3時間攪拌した。反応終了後、水を加え酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウム

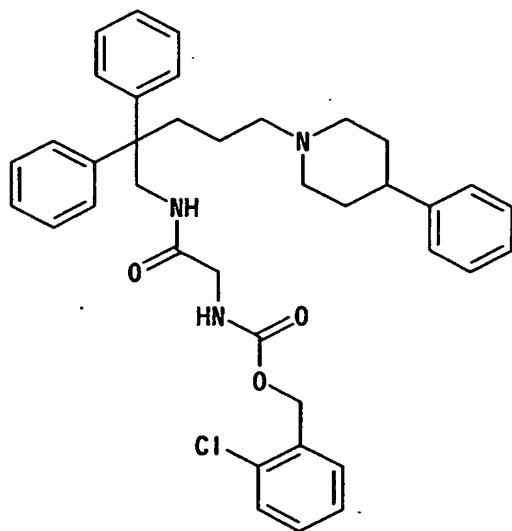
ムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-メタノール-アンモニア水 (50:10:1) で溶出し標題化合物 (100 mg) を得た。

非晶状粉末。

- 5  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.22-1.30 (2H, m), 1.71-2.13 (8H, m), 2.29 (2H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 2.35-2.45 (1H, m), 2.91 (2H, t,  $J=10.9\text{Hz}$ ), 3.70 (2H, d,  $J=5.7\text{Hz}$ ), 3.77 (2H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 3.90 (2H, d,  $J=5.7\text{Hz}$ ), 4.23 (1H, t,  $J=5.7\text{Hz}$ ), 5.53 (1H, t,  $J=5.7\text{Hz}$ ), 6.50 (2H, d,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 6.78 (1H, t,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 7.16-7.35 (18H, m).

#### 10 実施例60

2-クロロベンジル 2-((2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)アミノ)-2-オキソエチルカルバメート



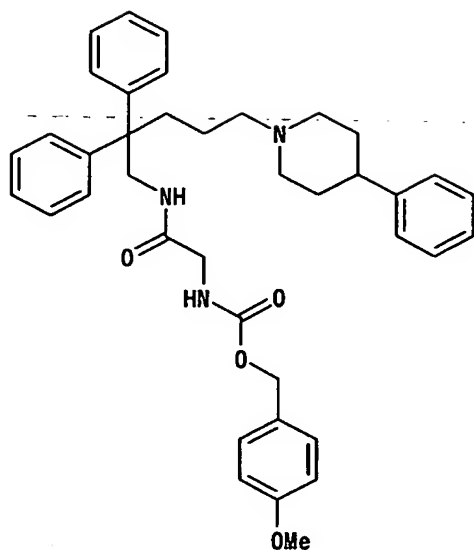
実施例57と同様にして合成した。

- 15 再結晶溶媒：ジエチルエーテル。

融点：83-84℃。

#### 実施例61

4-メトキシベンジル 2-((2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)アミノ)-2-オキソエチルカルバメート



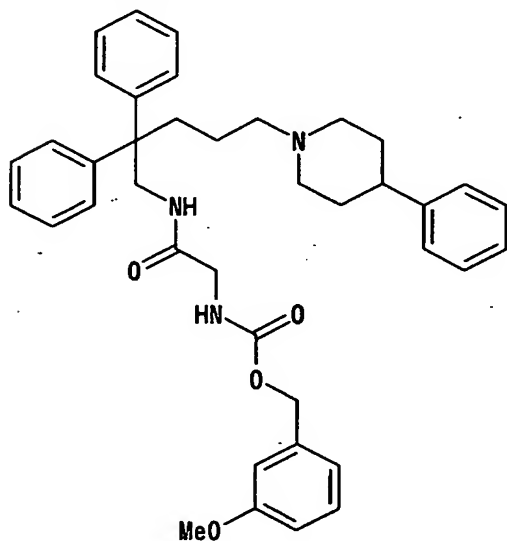
実施例57と同様にして合成した。

再結晶溶媒：酢酸エチル-ジエチルエーテル-ヘキサン。

融点：115-116℃。

#### 5 実施例62

3-メトキシベンジル 2-((2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)アミノ)-2-オキソエチルカルバメート



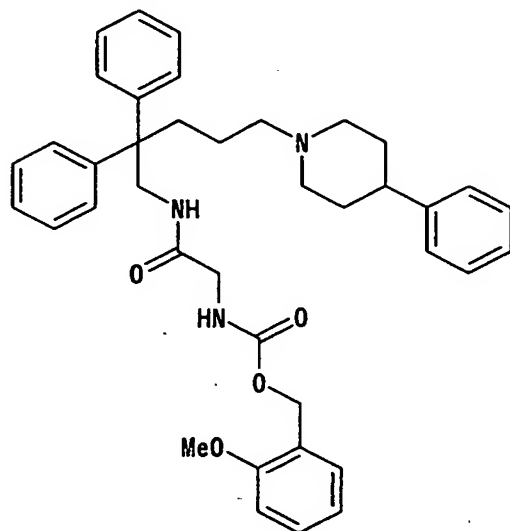
実施例57と同様にして合成した。

10 再結晶溶媒：酢酸エチル-ジエチルエーテル-ヘキサン。

融点：96-97℃。

#### 実施例63

2-メトキシベンジル 2-((2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)アミノ)-2-オキソエチルカルバメート



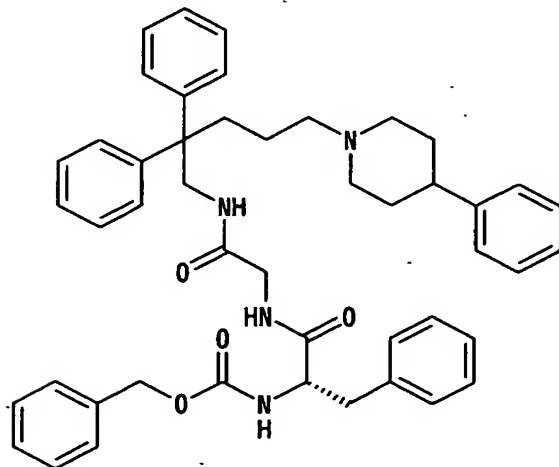
実施例57と同様にして合成した。

5 非晶状粉末。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.21-1.38 (2H, m), 1.70-2.11 (8H, m), 2.26-2.52 (3H, m), 2.85-2.94 (2H, m), 3.71 (2H, d,  $J=5.8\text{Hz}$ ), 3.83 (3H, m), 3.97 (2H, d,  $J=5.9\text{Hz}$ ), 5.14 (2H, s), 5.41 (1H, brs), 5.62 (1H, brs), 6.87-6.98 (2H, m), 7.14-7.35 (17H, m).

10 実施例64

ベンジル (1S)-1-ベンジル-2-((2-((2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)アミノ)-2-オキソエチル)アミノ)-2-オキソエチルカルバメート



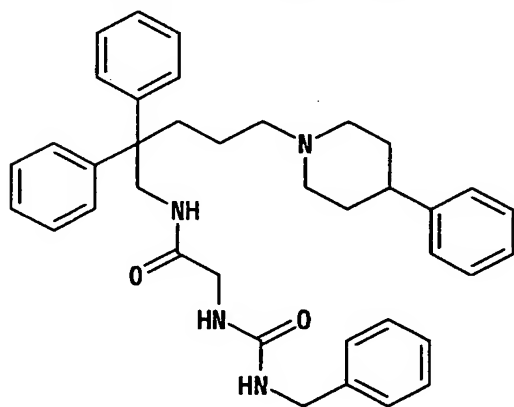
実施例43と同様にしてジアミン塩酸塩を合成した。このジアミン塩酸塩 (200 mg) と L-フェニルアラニン (125 mg)、HOBt (79 mg) のアセトニトリル (15 ml) 溶液にWSC (80 mg) を-20℃で加え、3日間室温で攪拌した。反応液に水 (100 ml) を加え酢酸エチル (100 ml) で抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下濃縮し得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル～酢酸エチル-メタノール (10:1) で溶出し  
5 標題化合物 (123 mg) を得た。

非晶状粉末。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.28-1.45 (2H, m), 1.81-2.41 (8H, m), 2.42-2.69 (2H, m),  
10 2.83-3.31 (4H, m), 3.60-4.12 (5H, m), 4.40-4.59 (1H, m), 5.02 (2H, s), 5.64 (1H, d, J=8.0Hz), 5.84 (1H, brs), 7.07-7.28 (25H, m), 7.58 (1H, brs).

#### 実施例65

2-(((ベンジルアミノ)カルボニル)アミノ)-N-(2,2-ジフェニル-5-(4-フェニル  
ピペリジノ)ペンチル)アセタミド



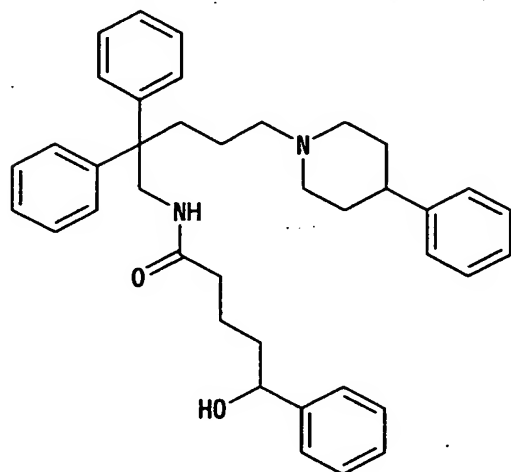
15

実施例43と同様にしてジアミン塩酸塩を合成した。このジアミン塩酸塩 (150 mg) とイソシアン酸ベンジル (42 mg) のピリジン (5 ml) 溶液を3日間室温で攪拌した。反応液を飽和重曹水 (100 ml) と酢酸エチル (100 ml) で分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下濃縮し  
20 得られた残さを酢酸エチル～酢酸エチル-ジエチルエーテルで再結晶し標題化合物 (130 mg) を得た。

融点: 149-152℃.

#### 実施例66

N-(2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)-5-ヒドロキシ-5-フェニルペンタナミド



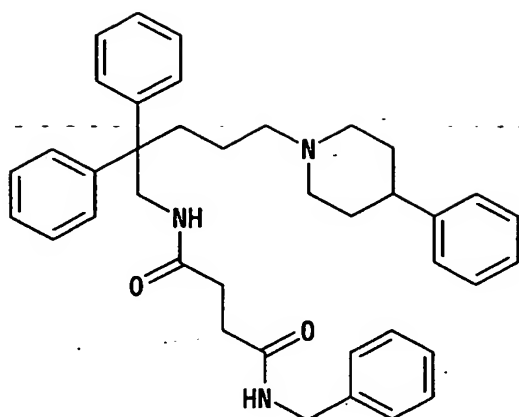
実施例16で合成した4-ベンゾイル-N-(2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペ  
5 リジノ)ペンチル)ブチラミド (100 mg) のTHF (2 ml) とメタノール (2 ml) の  
混合溶液に水素化ホウ素ナトリウム (10 mg) を氷冷下に加え、氷冷下30分、室温  
で1時間攪拌した。反応液を水 (100 ml) と酢酸エチル (100 ml) で分配し、有  
機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下濃縮し得  
られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-メタノ  
ール (20:1~10:1) で溶出し標題化合物 (70 mg) を得た。  
10

非晶状粉末。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.25-1.36 (2H, m), 1.61-1.77 (7H, m), 1.93-2.12 (6H, m),  
2.31-2.51 (3H, m), 2.93-2.99 (2H, m), 3.56 (2H, s), 3.99 (2H, d,  $J=5.2\text{Hz}$ ),  
4.59-4.67 (1H, m), 5.16 (1H, s), 7.14-7.32 (20H, m).

15 実施例67

N-ベンジル-N'-(2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)スクシナ  
ミド



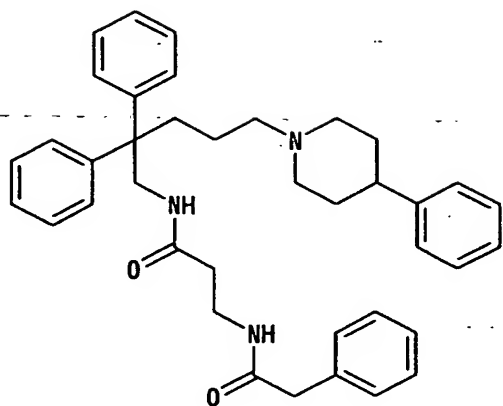
実施例18で合成したN-(2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチ  
 ル)-3-エトキシカルボニルプロピオニルアミド (100 mg) のTHF (1 ml) 溶液に  
 2規定水酸化ナトリウム水溶液 (1 ml) を加え、室温で1時間攪拌した。反応液  
 5 を水 (100 ml) で希釈し2規定塩酸 (1 ml) で中和し、酢酸エチルで抽出した。  
 有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下濃縮し  
 カルボン酸を得た。得られたカルボン酸とベンジルアミン (23 mg)、HOBt (30  
 mg) のアセトニトリル (5 ml) 溶液にWSC (42 mg) を-20℃で加え、16時間室温  
 で攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液 (100 ml) を加え酢酸エチ  
 10 ル (100 ml) で抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。  
 減圧下濃縮し得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、  
 酢酸エチル～酢酸エチル-メタノール (10:1～20:3) で溶出し標題化合物 (100 mg  
 ) を得た。

非晶状粉末。

15 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.21-1.35 (2H, m), 1.72-2.15 (9H, m), 2.27-2.50 (6H, m),  
 2.89-2.94 (2H, m), 3.96 (2H, d, J=6.1Hz), 4.37 (2H, d, J=5.9Hz), 5.41-  
 5.47 (1H, m), 6.51-6.58 (1H, m), 7.14-7.33 (20H, m).

実施例68

N-(2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)-3-((フェニルアセ  
 20 チル)アミノ)プロパナミド



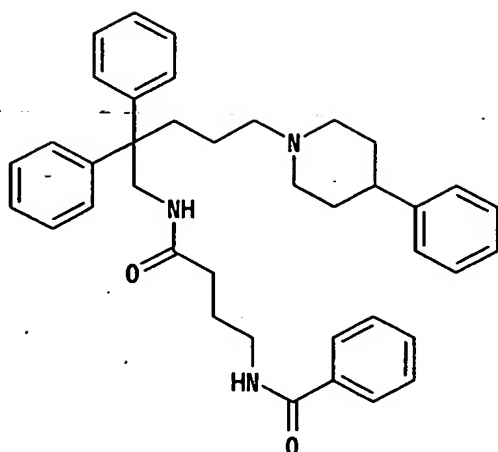
- 実施例39で合成したベンジル 3-((2, 2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)アミノ)-3-オキソプロピルカルバメート (370 mg) のエタノール (5 ml) 溶液に10%パラジウム炭素 (37 mg) を加え、水素雰囲気下室温で2時間、70℃で10時間攪拌した。反応液をろ過し、ろ液を減圧下濃縮し得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-メタノール (5:1) ~ 酢酸エチル-メタノール-飽和アンモニア水 (50:10:1) で溶出しジアミンとした。このジアミンとトリエチルアミン (74 mg) のTHF (10 ml) 溶液に氷冷下塩化フェニルアセチル (82 mg) を加え、3時間攪拌した。反応液に飽和重曹水 (200 ml) を加え酢酸エチル (200 ml) で抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下濃縮し得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル~酢酸エチル-メタノール (10:1) で溶出し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶し標題化合物 (68 mg) を得た。

融点：149-150℃.

#### 15 実施例69

N-(4-((2, 2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)アミノ)-4-オキソプロピル)ベンズアミド





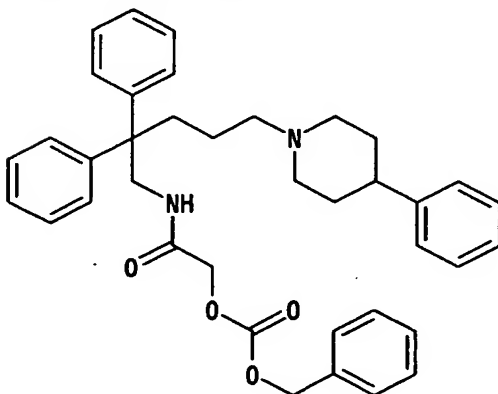
実施例40で合成したベンジル 4-((2, 2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)アミノ)-4-オキソブチルカルバメートから実施例67と同様にして合成した。

5 再結晶溶媒：酢酸エチル-ヘキサン

融点：144-145℃.

実施例70

ベンジル 2-((2, 2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)アミノ)-2-オキソエチルカーボネート



10

実施例19で合成した2-アセトキシ-N-(2, 2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)アセタミド (130 mg) のTHF (5 ml) 溶液に2規定水酸化ナトリウム水溶液 (5 ml) を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を水 (100 ml) で希釈し酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。この残さとトリエチルアミン (272 mg) 、DMAP (2 mg) のTHF (5 ml) 溶液に塩化カルボベンゾキシ (448 mg) を氷冷下加え、

15

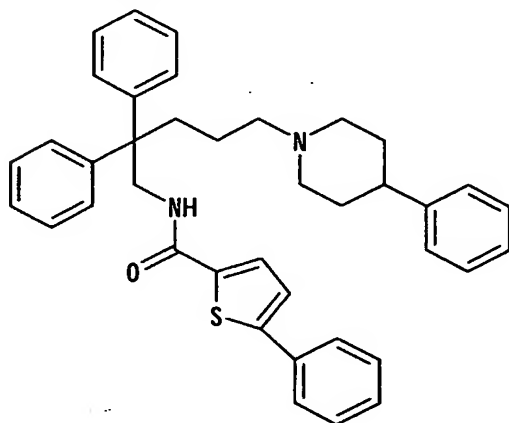
20時間室温で攪拌した。反応液に飽和重曹水（100 ml）を加え酢酸エチル（100 ml）で抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下濃縮し得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル～酢酸エチル-メタノール（20:1～10:1）で溶出し標題化合物（70 mg）を得た。

非晶状粉末。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.19-1.37 (2H, m), 1.66-2.08 (6H, m), 2.23-2.43 (3H, m), 2.84-2.89 (2H, m), 3.99 (2H, d,  $J=5.9\text{Hz}$ ), 4.52 (2H, s), 5.13 (2H, s), 5.77 (1H, brs), 7.14-7.39 (20H, m).

#### 10 実施例71

N-(2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)-5-フェニル-2-チオフェンカルボキサミド

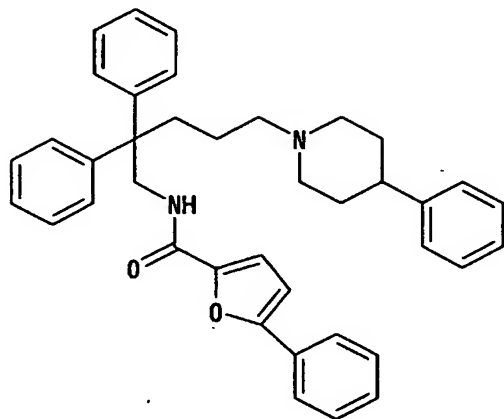


実施例30で合成した5-ブロモ-N-(2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)-2-チオフェンカルボキサミド（140 mg）とフェニルほう酸（33 mg）、2規定炭酸水素ナトリウム水溶液（2 ml）のジメトキシエタン（10 ml）溶液にテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）（28 mg）を加え、窒素雰囲気下、6時間加熱還流した。冷却後、反応液を水（200 ml）で希釈し酢酸エチル（200 ml）で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。この残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン（2:1）で溶出し、さらに再結晶し標題化合物（66 mg）を得た。

融点：137-138℃.

## 実施例72

N-(2, 2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)-5-フェニル-2-フランカルボキサミド



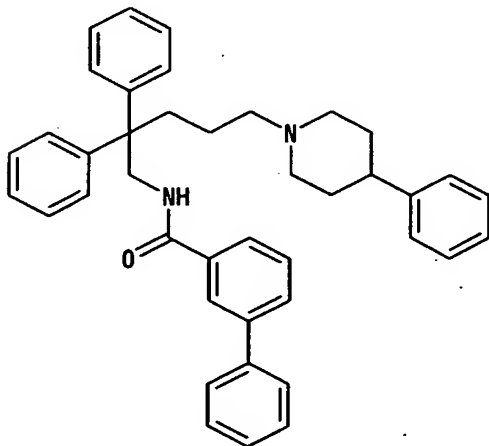
- 5 実施例29で合成した5-ブromo-N-(2, 2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)-2-フランカルボキサミドから実施例70と同様にして合成した。

再結晶溶媒：ジエチルエーテル-ヘキサン

融点：131-132℃.

## 実施例73

- 10 N-(2, 2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)-3-フェニルベンズアミド



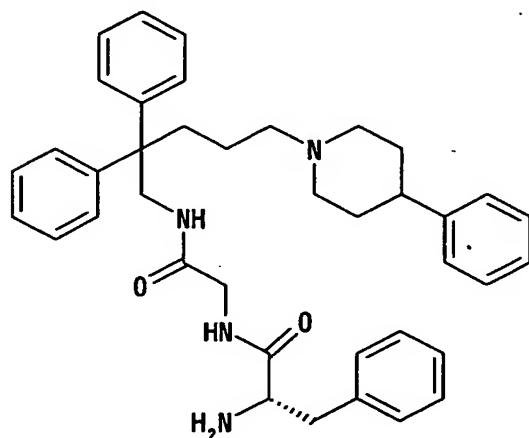
実施例32で合成した3-ブromo-N-(2, 2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)ベンズアミドから実施例70と同様にして合成した。

- 15 再結晶溶媒：ジエチルエーテル-ヘキサン

融点：140-141℃.

## 実施例74

(2S)-2-アミノ-N-(2-((2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)アミノ)-2-オキソエチル)-3-フェニルプロパナミド

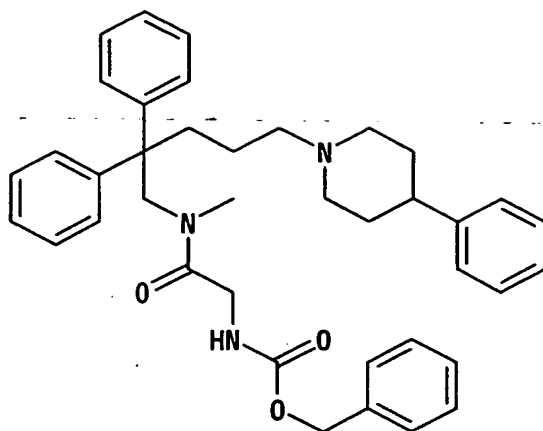


- 5 実施例64で合成したベンジル (1S)-1-ベンジル-2-((2-((2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)アミノ)-2-オキソエチル)アミノ)-2-オキソエチルカルバメート (110 mg) のエタノール (5 ml) 溶液に10%パラジウム炭素 (11 mg) を加え、水素雰囲気下室温で20時間攪拌した。反応液をろ過し、ろ液を減圧下濃縮し得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付
- 10 し、酢酸エチル～酢酸エチル-メタノール (20:3) ～酢酸エチル-メタノール-飽和アンモニア水 (50:10:1) で溶出し標題化合物 (40 mg) を得た。
- 非晶状粉末。

- <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.21-1.42 (2H, m), 1.70-2.19 (9H, m), 2.25-2.58 (3H, m), 2.60-3.29 (4H, m), 3.45-4.37 (6H, m), 5.58-5.81 (2H, m), 7.02-7.27 (20H, m), 7.87 (1H, brs).
- 15

## 実施例75

ベンジル 2-(N-(2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)-N-メチルアミノ)-2-オキソエチルカルバメート



参考例1B-8で合成した1-ホルムアミノ-2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンタン (420 mg) のTHF (15 ml) 溶液に水素化リチウムアルミニウム (112 mg) を氷冷下に加え、室温で2時間、60℃で1時間攪拌した。反応液を冷却し、氷冷下、水 (5 ml) 続いて2規定水酸化ナトリウム水溶液 (3 ml) を少しずつ加え、エーテル (300 ml) を加えセライトでろ過した。ろ液の有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下濃縮し得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-メタノール (5:1) ~酢酸エチル-メタノール-飽和アンモニア水 (50:10:1) で溶出した。これと

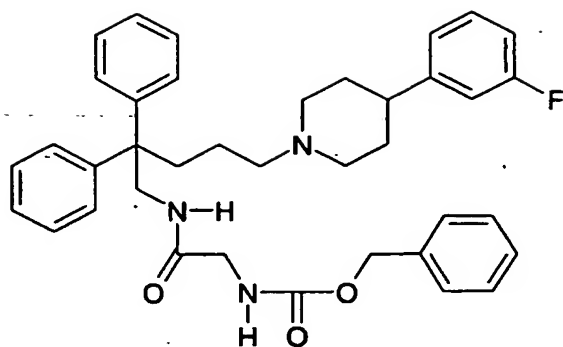
10 Z-グリシン (84 mg) のアセトニトリル (10 ml) 溶液にWSC (76 mg) を氷冷下に加え、16時間室温で攪拌した。反応液に水 (200 ml) を加え酢酸エチル (200 ml) で抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下濃縮し得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル~酢酸エチル-メタノール (20:1) で溶出し標題化合物 (130 mg) を得た。

15 非晶状粉末。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.22-1.39 (2H, m), 1.65-2.05 (9H, m), 2.23-2.51 (3H, m), 2.75-2.96 (2H, m), 3.88-3.90 (2H, m), 4.06-4.18 (2H, m), 5.11 (2H, s), 5.85 (1H, s), 7.20-7.35 (20H, m).

#### 実施例76

20 ベンジル 2-((5-(4-(3-フルオロフェニル)ピペリジノ)-2,2-ジフェニルペンチル)アミノ)-2-オキソエチルカルバメート 塩酸塩



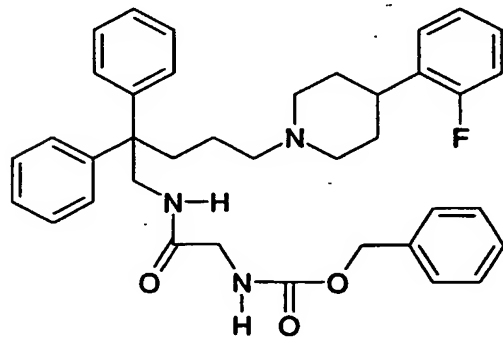
参考例 7 D で得られた化合物 (0.31 g) のテトラヒドロフラン溶液 (10 ml) に、  
 4-(3-フルオロフェニル)ピペリジン (178 mg) を加えた。反応液を室温で終夜攪  
 拌した後、反応液を減圧下濃縮した。残さを酢酸エチルに溶かし、水洗乾燥後  
 5 濃縮した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。メ  
 タノール-酢酸エチル (0:100-5:95) で精製した。得られたフリーアミンのエタ  
 ノール溶液 (10 ml) に、氷冷下 1 M エーテル性塩酸 (2.0 ml) を加え、同温度で 1  
 5 分間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残さを酢酸エチル-ヘキサンから結晶  
 化して標題化合物 (0.29 g) を得た。

10 非晶状粉末。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.23-1.33 (2H, m), 1.43-1.47 (2H, m), 1.97-2.01 (2H, m),  
 2.57-2.90 (7H, m), 3.84-4.13 (6H, m), 5.02 (2H, s), 5.86 (1H, s), 6.73 (1H,  
 s), 6.90-7.61 (19H, m), 11.37 (1H, brs).

#### 実施例 77

15 ベンジル 2-((5-(4-(2-フルオロフェニル)ピペリジノ)-2,2-ジフェニルペンチ  
 ル)アミノ)-2-オキソエチルカルバメート 塩酸塩

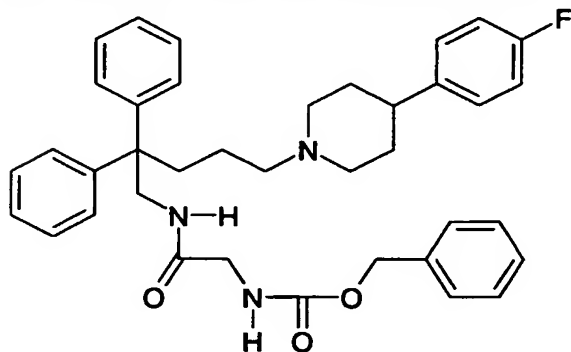


参考例 7 D で得られた化合物から実施例 76 と同様にして合成した。  
 非晶状粉末。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ : 1.25 (2H, brs), 1.47 (2H, s), 1.96-2.00 (2H, m), 2.53-3.11 (7H, m), 3.81-3.98 (6H, m), 5.01 (2H, s), 5.86 (1H, s), 6.85 (1H, s), 6.98-7.43 (19H, m), 11.30 (1H, brs).

#### 実施例78

- 5 ベンジル 2-((5-(4-(4-フルオロフェニル)ピペリジノ)-2,2-ジフェニルペンチル)アミノ)-2-オキソエチルカルバメート 塩酸塩



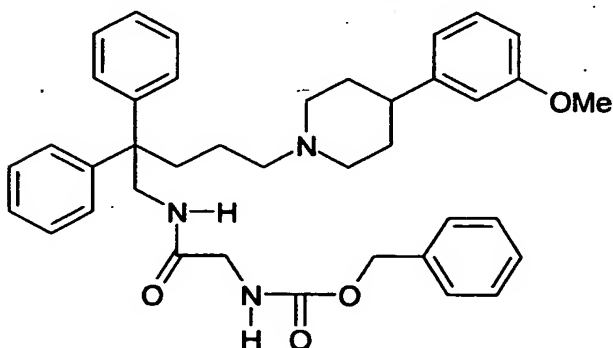
参考例7Dで得られた化合物から実施例76と同様にして合成した。

非晶状粉末。

- 10  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ : 1.46 (2H, brs), 1.69 (2H, brs), 1.93-1.97 (2H, m), 2.54-2.89 (7H, m), 3.78-3.98 (6H, m), 5.02 (2H, s), 5.86 (1H, s), 6.83 (1H, s), 6.96-7.38 (19H, m), 11.31 (1H, brs).

#### 実施例79

- 15 ベンジル 2-((5-(4-(3-メトキシフェニル)ピペリジノ)-2,2-ジフェニルペンチル)アミノ)-2-オキソエチルカルバメート 塩酸塩



参考例7Dで得られた化合物から実施例76と同様にして合成した。

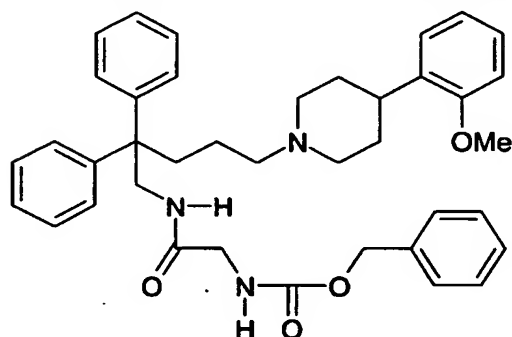
非晶状粉末。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ : 1.50 (2H, brs), 1.64 (2H, s), 1.98-2.02 (2H, m), 2.57-

2.85 (5H, m), 2.91 (2H, brs), 5.03 (2H, s), 5.89 (1H, s), 6.74-6.92 (4H, m), 7.18-7.37 (18H, m), 11.33 (1H, brs).

# 実施例80

ベンジル 2-((5-(4-(2-メトキシフェニル)ピペリジノ)-2,2-ジフェニルペンチル)アミノ)-2-オキソエチルカルバメート 塩酸塩



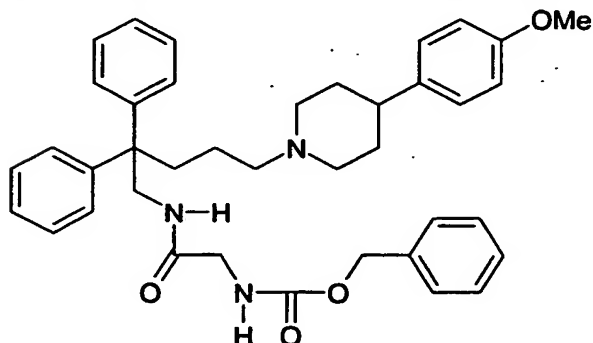
参考例7Dで得られた化合物から実施例76と同様にして合成した。

非晶状粉末。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.26 (2H, brs), 1.62 (2H, s), 1.97-1.99 (2H, brs),  
 10 2.57-2.65 (4H, m), 2.89-2.90 (2H, m), 3.11-3.16 (1H, m), 3.81 (3H, s),  
 3.89-3.98 (4H, m), 5.01 (2H, s), 5.91 (1H, s), 6.83-6.97 (3H, m), 7.16-7.38  
 (19H, m), 11.23 (1H, brs).

# 実施例81

ベンジル 2-((5-(4-(4-メトキシフェニル)ピペリジノ)-2,2-ジフェニルペンチル)アミノ)-2-オキソエチルカルバメート 塩酸塩



参考例7Dで得られた化合物から実施例76と同様にして合成した。

再結晶溶媒: 酢酸エチル

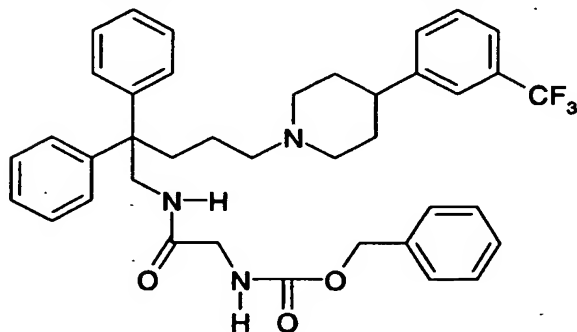
融点: 119-120℃



$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ : 1.49 (2H, brs), 1.67 (2H, s), 1.99–2.06 (2H, m), 2.58–2.80 (5H, m), 2.90 (2H, brs), 3.80 (3H, s), 3.91–4.03 (4H, m), 5.03 (2H, s), 5.91 (1H, s), 6.85–6.90 (3H, m), 7.12–7.63 (19H, m), 11.31 (1H, brs).

#### 実施例82

- 5 ベンジル 2-((2,2-ジフェニル-5-(4-(3-トリフルオロメチルフェニル)ピペリジノ)ペンチル)アミノ)-2-オキソエチルカルバメート 塩酸塩



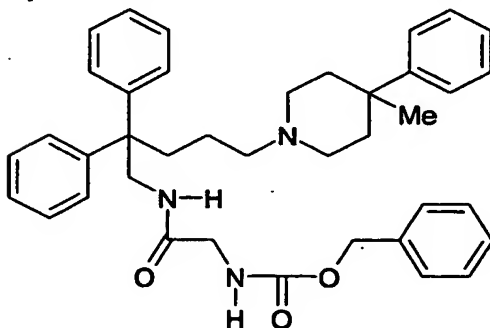
参考例7Dで得られた化合物から実施例76と同様にして合成した。

非晶状粉末。

- 10  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ : 1.54 (2H, brs), 1.65 (2H, s), 2.04 (2H, brs), 2.48 (2H, brs), 2.74–3.00 (5H, m), 3.90–4.00 (4H, m), 5.00 (2H, s), 5.88 (1H, brs), 7.18–7.32 (18H, m), 7.45–7.58 (3H, m), 9.98 (1H, brs).

#### 実施例83

- 15 ベンジル 2-((5-(4-メチル-4-フェニルピペリジノ)-2,2-ジフェニルペンチル)アミノ)-2-オキソエチルカルバメート 塩酸塩



参考例7Dで得られた化合物から実施例76と同様にして合成した。

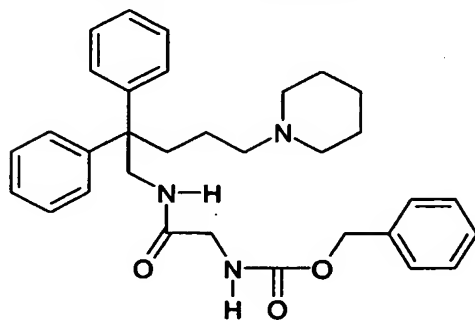
非晶状粉末。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ : 1.26–1.36 (4H, m), 1.62 (4H, s), 2.45–2.95 (8H, m), 3.60

(2H, brs), 3.93-3.95 (4H, m), 5.04 (2H, s), 5.99 (1H, s), 6.78-7.61 (20H, m), 10.95 (1H, brs).

#### 実施例84

ベンジル 2-((2,2-ジフェニル-5-ピペリジノペンチル)アミノ)-2-オキソエチ  
5 ルカルバメート 塩酸塩



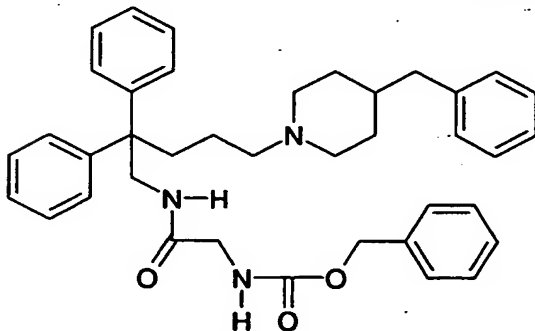
参考例7Dで得られた化合物から実施例76と同様にして合成した。

非晶状粉末。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.33-1.44 (2H, m), 1.67 (3H, s), 1.79-1.89 (2H, m),  
10 2.33-2.54 (5H, m), 2.85-2.87 (2H, m), 3.65-3.68 (2H, m), 3.92-3.99 (4H, m), 5.05 (2H, s), 5.91 (1H, s), 6.91-6.93 (1H, s), 7.18-7.41 (15H, m), 10.99 (1H, brs).

#### 実施例85

ベンジル 2-((5-(4-ベンジルピペリジノ)-2,2-ジフェニルペンチル)アミノ)-  
15 2-オキソエチルカルバメート 塩酸塩



参考例7Dで得られた化合物から実施例76と同様にして合成した。

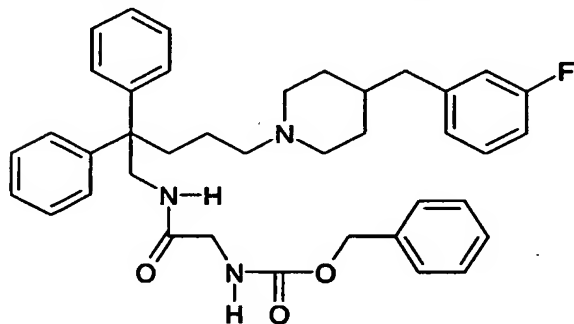
非晶状粉末。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.44 (2H, s), 1.71-1.83 (3H, m), 2.15-2.28 (2H, m),

2.35-2.64 (6H, m), 2.83-2.84 (2H, m), 3.69-3.72 (2H, m), 3.89-3.98 (4H, m), 5.06 (2H, s), 5.90 (1H, s), 6.90 (1H, s), 7.09-7.63 (21H, m), 11.10 (1H, brs).

#### 実施例86

- 5 ベンジル 2-((5-(4-(3-フルオロベンジル)ピペリジノ)-2,2-ジフェニルペンチル)アミノ)-2-オキソエチルカルバメート 塩酸塩



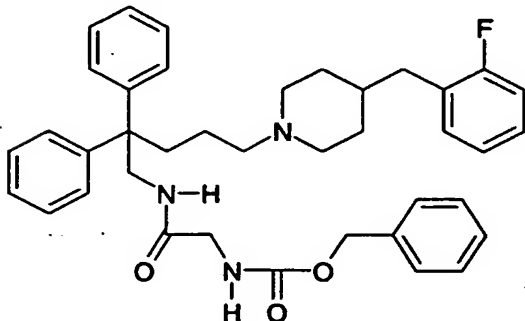
参考例7Dで得られた化合物から実施例76と同様にして合成した。

非晶状粉末。

- 10  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.42 (2H, s), 1.63-1.80 (4H, m), 2.15-2.27 (2H, m), 2.38-2.62 (6H, m), 2.81 (2H, s), 3.69-3.72 (2H, m), 3.91-3.96 (4H, m), 5.04 (2H, s), 5.86 (1H, s), 6.78-6.93 (4H, m), 7.16-7.61 (17H, m), 11.10 (1H, brs).

#### 実施例87

- 15 ベンジル 2-((5-(4-(2-フルオロベンジル)ピペリジノ)-2,2-ジフェニルペンチル)アミノ)-2-オキソエチルカルバメート 塩酸塩



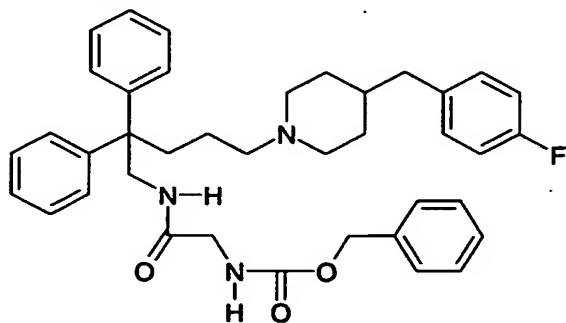
参考例7Dで得られた化合物から実施例76と同様にして合成した。

非晶状粉末。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.41 (2H, s), 1.76-1.80 (4H, m), 2.14-2.27 (2H, m), 2.36-2.66 (4H, m), 2.81 (2H, s), 3.66-3.70 (2H, m), 3.91-3.96 (4H, m), 5.04 (2H, s), 5.89 (1H, s), 7.00-7.35 (23H, m), 11.07 (1H, brs).

#### 実施例88

- 5   ペンシル 2-((5-(4-(4-フルオロベンジル) ピペリジノ)-2,2-ジフェニルペンチル)アミノ)-2-オキソエチルカルバメート 塩酸塩



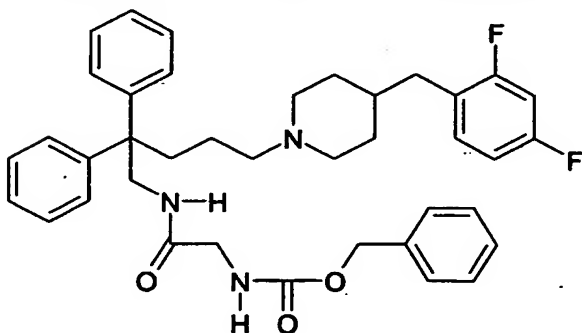
参考例7Dで得られた化合物から実施例76と同様にして合成した。

非晶状粉末。

- 10    $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.42 (2H, s), 1.63-1.79 (4H, m), 2.13-2.25 (2H, m), 2.33-2.59 (6H, m), 2.81 (2H, s), 3.68-3.90 (2H, m), 3.90-3.96 (4H, m), 5.04 (2H, s), 5.87 (1H, s), 6.93-7.35 (19H, m), 11.10 (1H, brs).

#### 実施例89

- 15   ペンシル 2-((5-(4-(2,4-ジフルオロベンジル) ピペリジノ)-2,2-ジフェニルペンチル)アミノ)-2-オキソエチルカルバメート 塩酸塩



参考例7Dで得られた化合物から実施例76と同様にして合成した。

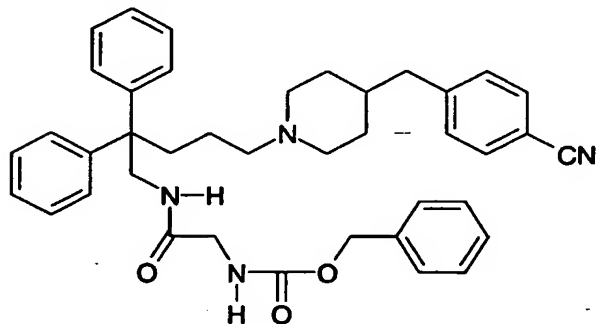
非晶状粉末。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.42-1.44 (2H, m), 1.69-1.80 (4H, m), 2.16-2.29 (2H, m),

2.37-2.64 (6H, m), 2.84 (2H, s), 3.69-3.72 (2H, m), 3.92-4.01 (4H, m), 5.06 (2H, s), 5.89 (1H, s), 6.75-6.87 (4H, m), 7.05-7.37 (14H, m), 11.11 (1H, brs).

#### 実施例90

- 5 ベンジル 2-((5-(4-(4-シアノベンジル)ピペリジノ)-2,2-ジフェニルペンチル)アミノ)-2-オキソエチルカルバメート 塩酸塩



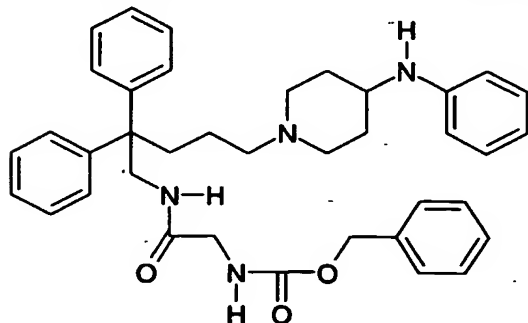
参考例7Dで得られた化合物から実施例76と同様にして合成した。

非晶状粉末。

- 10  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ : 1.44 (2H, s), 1.66-1.79 (4H, m), 2.21-2.53 (6H, m), 2.67-2.70 (2H, m), 2.84 (2H, s), 3.72-3.75 (2H, m), 3.92-3.98 (4H, m), 5.06 (2H, s), 5.85 (1H, s), 6.86 (1H, s), 7.18-7.37 (17H, m), 7.58-7.63 (2H, m), 11.16 (1H, brs).

#### 実施例91

- 15 ベンジル 2-((5-(4-アニリノピペリジノ)-2,2-ジフェニルペンチル)アミノ)-2-オキソエチルカルバメート 塩酸塩



参考例7Dで得られた化合物から実施例76と同様にして合成した。

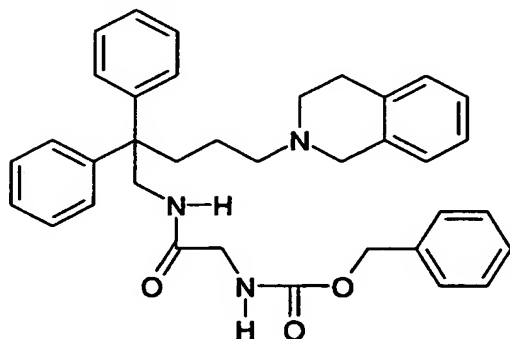
再結晶溶媒：酢酸エチル

融点：134-136℃

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.40 (2H, s), 2.26-3.04 (10H, m), 3.53-3.94 (8H, m), 4.99 (2H, s), 5.88 (1H, s), 6.63 (1H, s), 6.91 (1H, s), 7.15-7.44 (19H, m), 10.30 (1H, brs), 10.87 (1H, brs).

# 5 実施例92

ベンジル 2-((2,2-ジフェニル-5-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル)ペンチル)アミノ)-2-オキソエチルカルバメート 塩酸塩



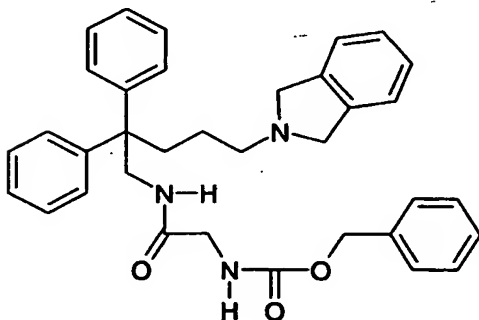
参考例7Dで得られた化合物から実施例76と同様にして合成した。

# 10 非晶状粉末。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.26-1.68 (4H, m), 2.52-2.65 (2H, m), 2.99 (3H, s), 3.36 (2H, brs), 3.66 (1H, brs), 3.87-4.00 (4H, m), 4.67-4.76 (1H, m), 5.00 (2H, s), 5.90 (1H, s), 6.84 (1H, s), 7.13-7.37 (19H, m), 11.97 (1H, brs).

# 実施例93

# 15 ベンジル 2-((5-(イソインドリン-2-イル)-2,2-ジフェニルペンチル)アミノ)-2-オキソエチルカルバメート 塩酸塩



参考例7Dで得られた化合物から実施例76と同様にして合成した。

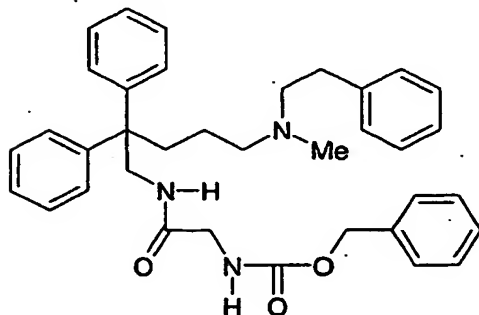
再結晶溶媒：酢酸エチル-ヘキサン

融点：121-123℃

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.53-1.62 (6H, m), 2.58-2.64 (2H, m), 3.12-3.13 (2H, m), 3.92-4.01 (4H, m), 4.16-4.22 (2H, m), 5.00 (2H, s), 5.11-5.18 (2H, m), 5.86 (1H, s), 6.77 (1H, s), 7.17-7.35 (15H, m), 12.39 (1H, brs).

5 実施例94

ベンジル 2-((5-(N-メチル-N-フェネチルアミノ)-2,2-ジフェニルペンチル)アミノ)-2-オキソエチルカルバメート 塩酸塩



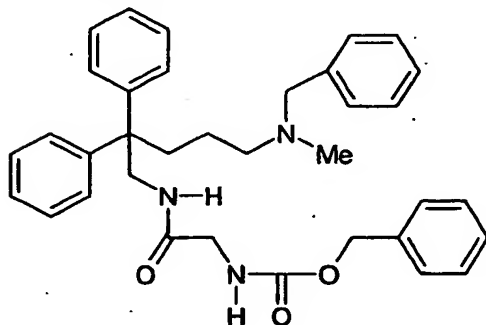
参考例7Dで得られた化合物から実施例76と同様にして合成した。

10 非晶状粉末。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.36 (1H, brs), 1.68 (2H, s), 2.16-2.20 (1H, m), 2.81-2.84 (4H, m), 3.06-3.33 (5H, m), 3.75-4.04 (3H, m), 4.21-4.28 (1H, m), 4.98-5.08 (2H, m), 5.88 (1H, s), 6.81 (1H, s), 7.20-7.63 (20H, m), 11.52 (1H, brs).

15 実施例95

ベンジル 2-((5-(N-ベンジル-N-メチルアミノ)-2,2-ジフェニルペンチル)アミノ)-2-オキソエチルカルバメート 塩酸塩



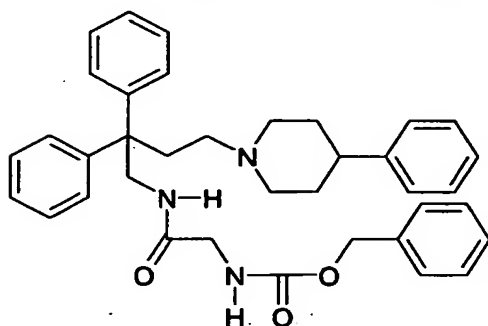
参考例7Dで得られた化合物から実施例76と同様にして合成した。

非晶状粉末。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  : 1.29-1.36 (1H, m), 1.59-1.70 (1H, m), 2.05-2.13 (1H, m),  
2.68-2.89 (6H, m), 3.74-4.06 (4H, m), 4.21-4.27 (1H, m), 4.39-4.44 (1H,  
m), 5.04 (2H, s), 5.94 (1H, s), 6.88 (1H, s), 7.18-7.55 (20H, m), 11.55  
5 (1H, brs).

#### 実施例96

ベンジル 2-((2,2-ジフェニル-4-(4-フェニルピペリジノ)ブチル)アミノ)-2-  
オキソエチルカルバメート 塩酸塩



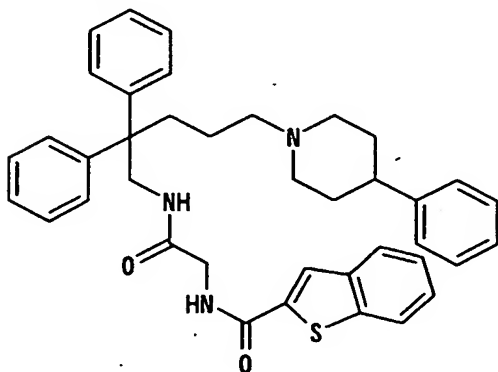
10 参考例10Dで得られた化合物から実施例76と同様にして合成した。

非晶状粉末。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  : 1.61 (1H, s), 1.94-2.04 (2H, m), 2.61 (4H, s), 2.81-2.89  
(4H, m), 3.69 (2H, s), 3.93-4.05 (4H, m), 5.08 (2H, s), 6.12 (1H, s), 6.43  
(1H, s), 7.13-7.35 (20H, m), 11.87 (1H, brs).

#### 15 実施例97

N-(2-((2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)アミノ)-2-オキ  
ソエチル)ベンゾチオフェン-2-カルボキサミド



実施例43と同様にして合成した。

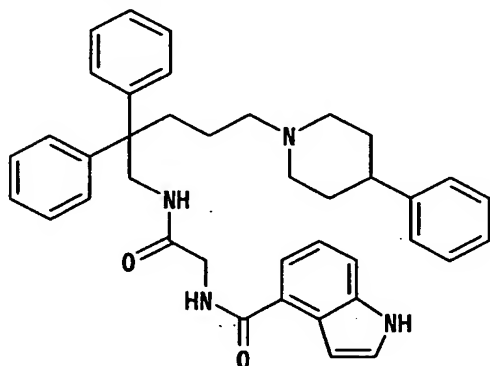


再結晶溶媒：ジエチルエーテル－ヘキサン。

融点：110－113℃。

実施例98

5 N-(2-((2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)アミノ)-2-オキ  
ソエチル)インドール-4-カルボキサミド



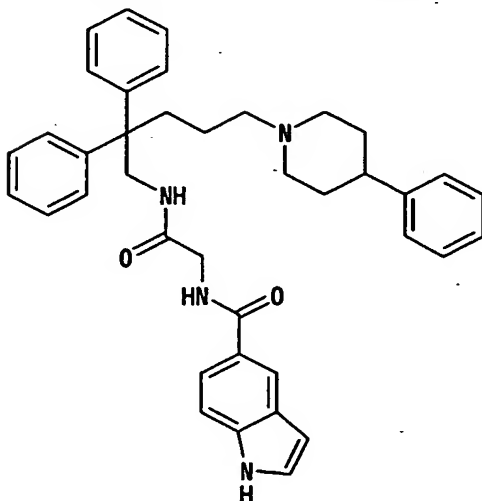
実施例43と同様にして合成した。

再結晶溶媒：酢酸エチル－ジエチルエーテル。

融点：215－218℃。

10 実施例99

N-(2-((2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)アミノ)-2-オキ  
ソエチル)インドール-5-カルボキサミド



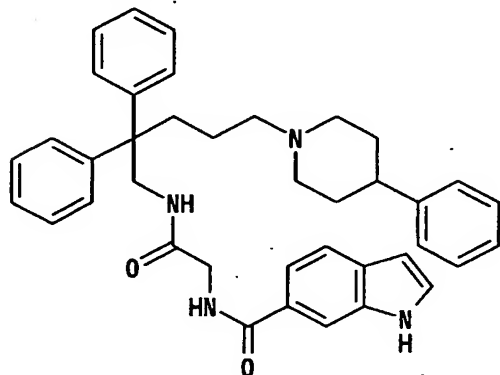
実施例43と同様にして合成した。

15 再結晶溶媒：酢酸エチル－ジエチルエーテル。

融点：156－160℃。

## 実施例100

N-(2-((2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)アミノ)-2-オキソエチル)インドール-6-カルボキサミド



5 実施例43と同様にして合成した。

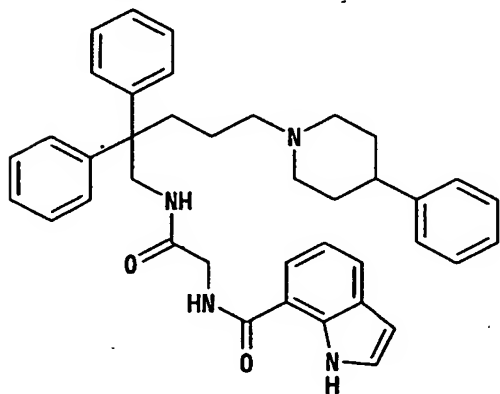
再結晶溶媒：酢酸エチル-ジエチルエーテル。

融点：149-152℃。

## 実施例101

N-(2-((2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)アミノ)-2-オキ

10 ソエチル)インドール-7-カルボキサミド



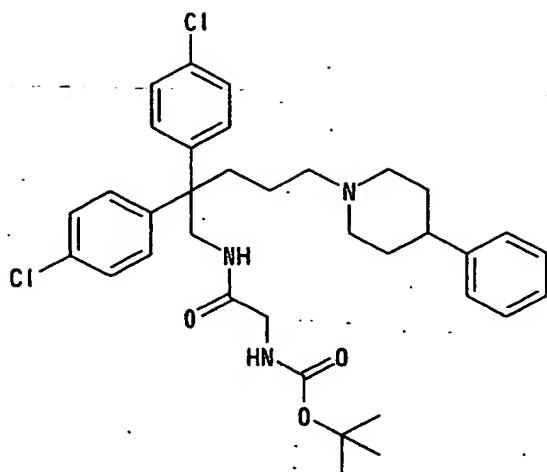
実施例43と同様にして合成した。

再結晶溶媒：酢酸エチル-ジエチルエーテル。

融点：166-168℃。

15 実施例102

tert-ブチル 2-((2,2-ビス(4-クロロフェニル)-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)アミノ)-2-オキソエチルカルバメート



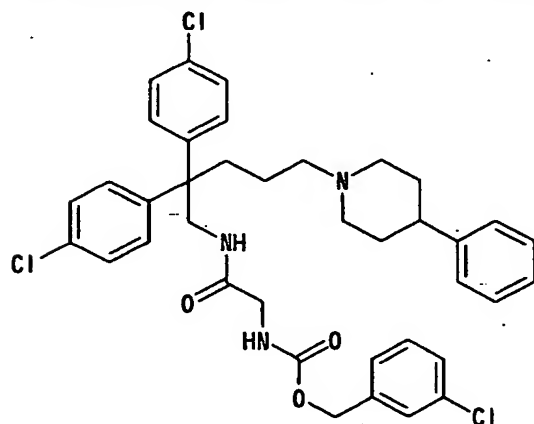
参考例13Dで得られた化合物から実施例76と同様にして合成した。

非晶状粉末。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.21-1.28 (2H, m), 1.40 (9H, s), 1.68-2.02 (8H, m),  
 5 2.24-2.31 (2H, m), 2.37-2.53 (1H, m), 2.86-2.91 (2H, m), 3.63 (2H, d,  
 J=5.9Hz), 3.93 (2H, d, J=5.9Hz), 5.25 (1H, t, J=5.5Hz), 5.89 (1H, br),  
 7.08-7.29 (13H, m).

実施例103

3-クロロベンジル 2-((2,2-ビス(4-クロロフェニル)-5-(4-フェニルピペリジ  
 10 ノ)ペンチル)アミノ)-2-オキソエチルカルバメート



実施例102で得られた化合物から実施例57と同様にして合成した。

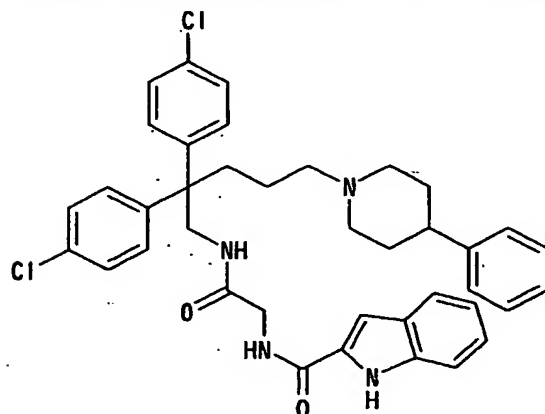
非晶状粉末。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.22-1.29 (2H, m), 1.71-2.03 (8H, m), 2.29 (2H, t,  
 15 J=7.0Hz), 2.37-2.53 (1H, m), 2.89-2.94 (2H, m), 3.71 (2H, d, J=5.9Hz),

3.93 (2H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 5.03 (2H, s), 5.56 (1H, br), 5.67 (1H, br), 7.05-7.33 (17H, m).

#### 実施例104

N-(2-((2,2-ビス(4-クロロフェニル)-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)アミノ)-2-オキソエチル)インドール-2-カルボキサミド



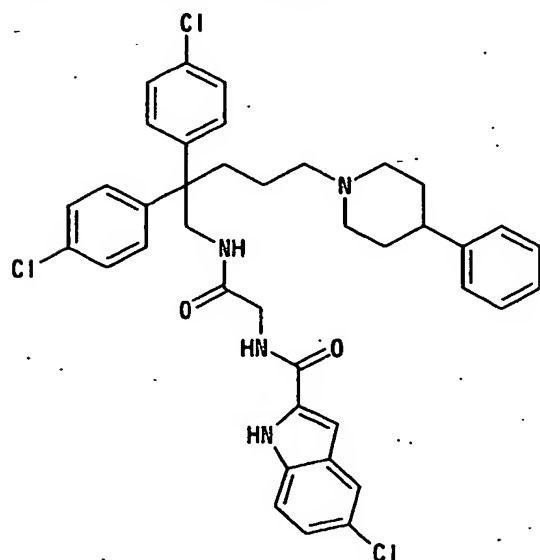
実施例102で得られた化合物から実施例43と同様にして合成した。

再結晶溶媒：酢酸エチル-ジエチルエーテル。

融点：143-145℃。

#### 10 実施例105

N-(2-((2,2-ビス(4-クロロフェニル)-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)アミノ)-2-オキソエチル)-5-クロロインドール-2-カルボキサミド



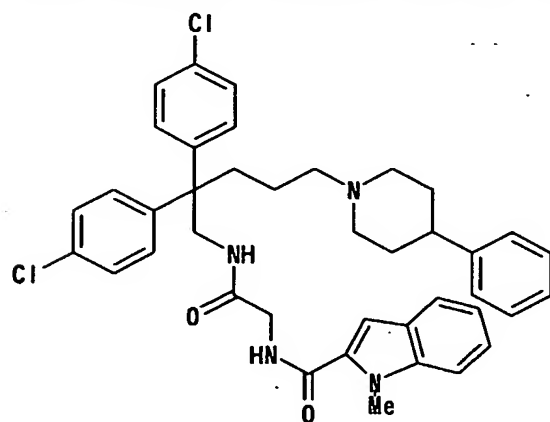
実施例102で得られた化合物から実施例43と同様にして合成した。

再結晶溶媒：酢酸エチル－ジエチルエーテル。

融点：159－161℃。

#### 実施例106

N-(2-((2, 2-ビス(4-クロロフェニル)-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)ア  
5 ミノ)-2-オキソエチル)-1-メチルインドール-2-カルボキサミド



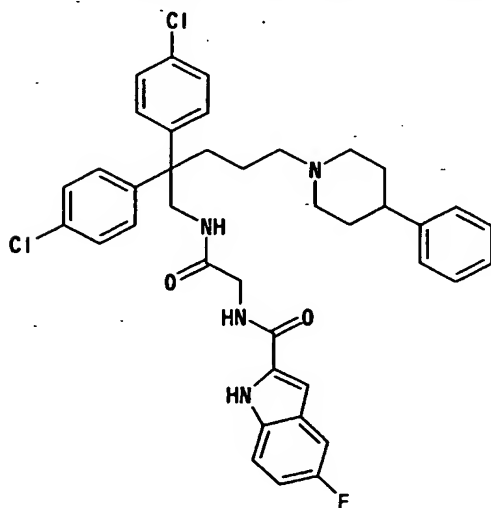
実施例102で得られた化合物から実施例43と同様にして合成した。

再結晶溶媒：ジエチルエーテル－ヘキサン。

融点：107－110℃。

#### 10 実施例107

N-(2-((2, 2-ビス(4-クロロフェニル)-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)ア  
ミノ)-2-オキソエチル)-5-フルオロインドール-2-カルボキサミド



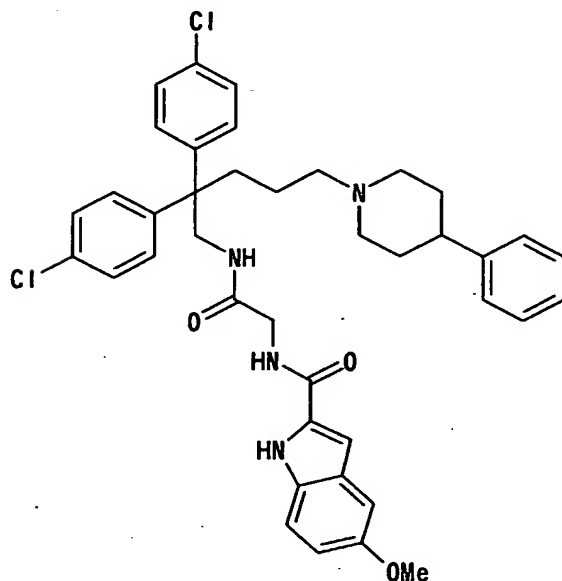
実施例102で得られた化合物から実施例43と同様にして合成した。

15 再結晶溶媒：酢酸エチル－ジエチルエーテル－ヘキサン。

融点：133－135℃.

実施例108

N-(2-((2,2-ビス(4-クロロフェニル)-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)アミノ)-2-オキソエチル)-5-メトキシインドール-2-カルボキサミド



5

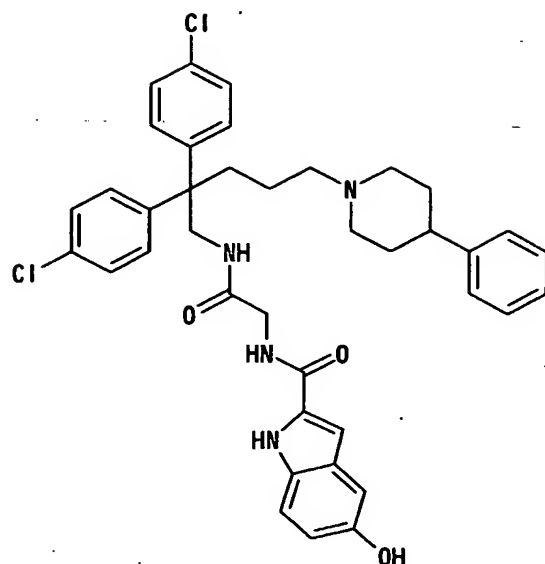
実施例102で得られた化合物から実施例43と同様にして合成した。

再結晶溶媒：酢酸エチル－ヘキサン。

融点：124－127℃.

実施例109

10 N-(2-((2,2-ビス(4-クロロフェニル)-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)アミノ)-2-オキソエチル)-5-ヒドロキシインドール-2-カルボキサミド



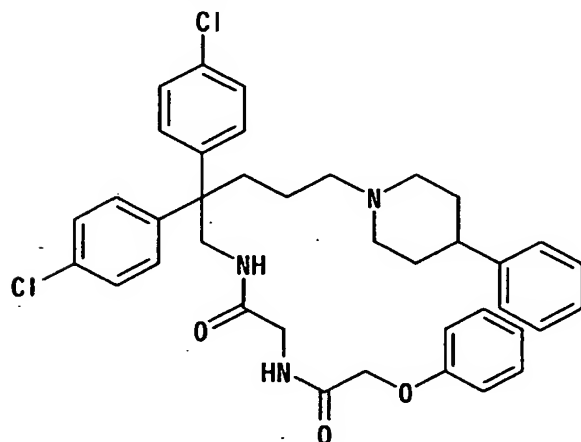
実施例102で得られた化合物から実施例43と同様にして合成した。

再結晶溶媒：酢酸エチル－ヘキサン。

融点：154－157℃。

#### 5 実施例110

N-(2-((2,2-ビス(4-クロロフェニル)-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)アミノ)-2-オキソエチル)-2-フェノキシアセトアミド



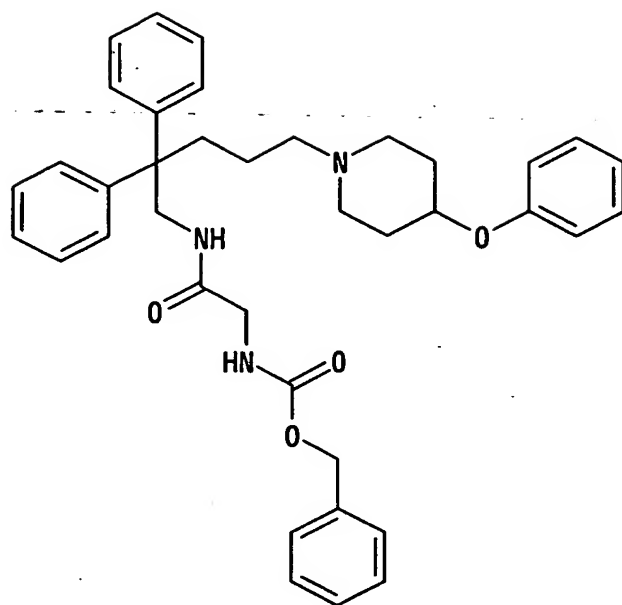
実施例102で得られた化合物から実施例43と同様にして合成した。

#### 10 再結晶溶媒：ジエチルエーテル－ヘキサン。

融点：143－145℃。

#### 実施例111

ベンジル 2-((5-(4-フェノキシピペリジノ)-2,2-ジフェニルペンチル)アミノ)-2-オキソエチルカルバメート



参考例7Dで得られた化合物から実施例76と同様にして合成した。

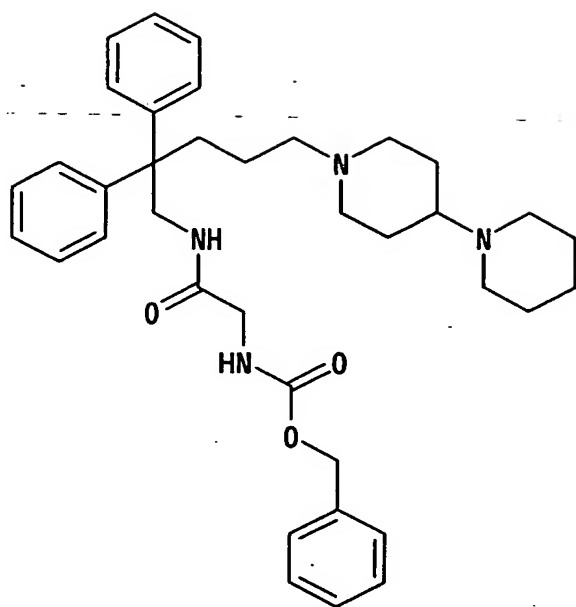
非晶状粉末。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.24 (1H, m), 1.45 (2H, brs), 1.78 (4H, s), 2.07-2.25 (2H, m), 2.53-2.91 (7H, m), 3.56-3.59 (1H, m), 3.82-3.97 (4H, m), 4.59-4.61 (1H, m), 5.03 (2H, s), 5.83-5.89 (1H, m), 6.83-7.01 (4H, m), 7.17-7.34 (16H, m).

#### 実施例112

ベンジル 2-((2,2-ジフェニル-5-(4-ピペリジノピペリジノ)ペンチル)アミノ)-2-オキソエチルカルバメート





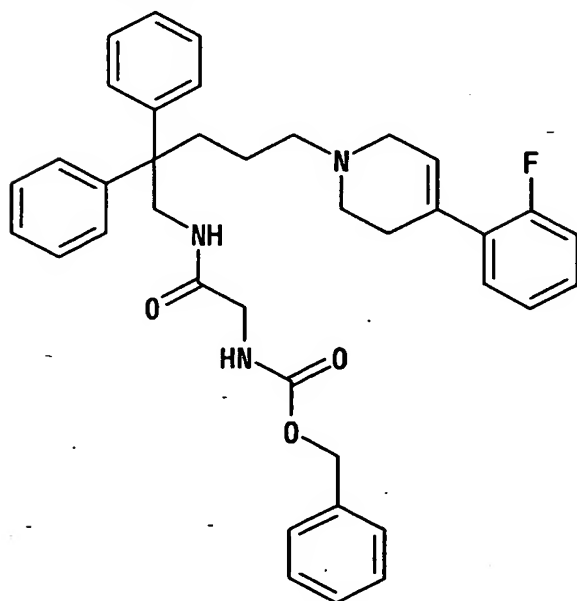
参考例7Dで得られた化合物から実施例76と同様にして合成した。

非晶状粉末。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.28-1.48 (2H, m), 1.81-1.87 (4H, m), 2.04-2.41 (10H, m),  
 5 2.62-2.94 (5H, m), 3.11-3.18 (2H, m), 3.40-3.49 (2H, m), 3.77-3.96 (6H, m), 5.04 (2H, m), 5.78 (1H, s), 6.80 (1H, s), 7.18-7.34 (15H, m).

実施例113

ベンジル 2-((5-(4-(2-フルオロフェニル)-1,2,5,6-テトラヒドロピリジン-1-イル) -2,2-ジフェニルペンチル)アミノ)-2-オキソエチルカルバメート



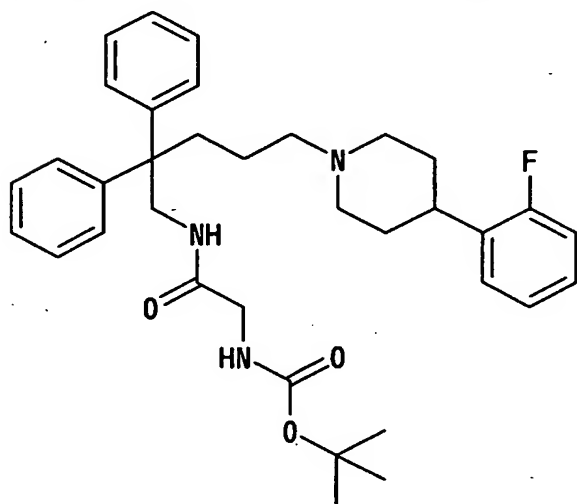
参考例7Dで得られた化合物から実施例76と同様にして合成した。

非晶状粉末。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.63 (4H, s), 2.53-2.81 (4H, m), 3.06-3.23 (4H, m),  
3.82-3.98 (4H, m), 4.23-4.29 (1H, m), 5.06 (2H, s), 5.89 (2H, s), 6.84-7.71  
5 (19H, m).

#### 実施例114

tert-ブチル 2-((5-(4-(2-フルオロフェニル)ピペリジノ)-2,2-ジフェニルペンチル)アミノ)-2-オキソエチルカルバメート



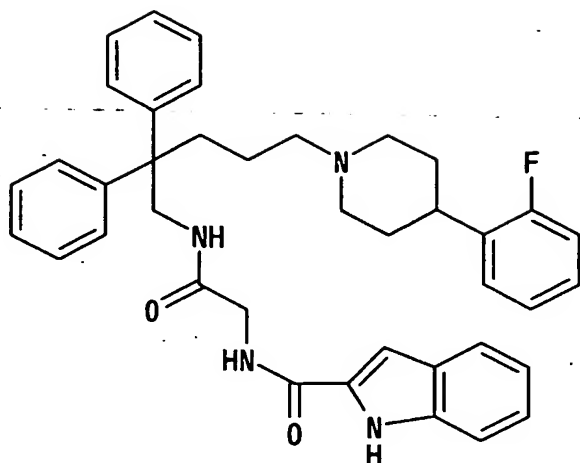
10 tert-ブチル 2-((5-ヒドロキシ-2,2-ジフェニルペンチル)アミノ)-2-オキソ  
エチルカルバメートから実施例1と同様にして合成した。

非晶状粉末。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.39 (9H, s), 1.66-1.76 (5H, m), 1.90-2.30 (7H, m),  
2.68-2.89 (3H, m), 3.63-3.67 (2H, m), 3.97-4.01 (2H, m), 4.92 (1H, s), 5.59  
15 (1H, s), 7.06-7.42 (14H, m).

#### 実施例115

N-(2-((5-(4-(2-フルオロフェニル)ピペリジノ)-2,2-ジフェニルペンチル)ア  
ミノ)-2-オキソエチル)インドール-2-カルボキサミド



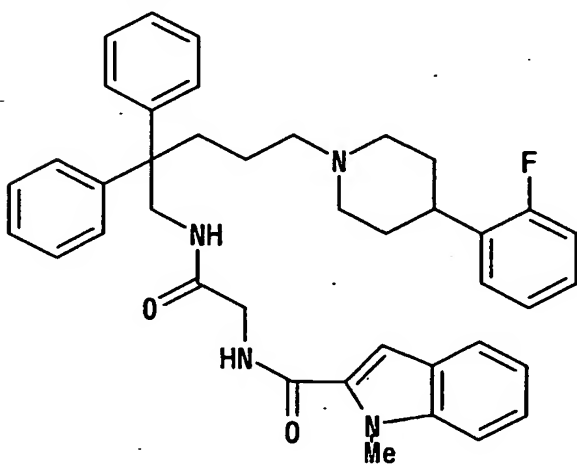
実施例114で得られた化合物から実施例43と同様にして合成した。

非晶状粉末。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.45-1.49 (2H, m), 1.65 (5H, s), 2.05-2.10 (1H, m),  
 5 2.57-2.96 (6H, m), 3.91-4.02 (4H, m), 4.16-4.19 (2H, m), 4.00-4.02 (1H,  
 m), 5.91 (1H, s), 6.95-7.46 (17H, m), 7.60-7.62 (1H, m), 9.04 (1H, s),  
 7.79-7.82 (1H, m), 9.04 (1H, s).

実施例116

N-(2-((5-(4-(2-フルオロフェニル)ピペリジノ)-2,2-ジフェニルペンチル)ア  
 10 ミノ)-2-オキソエチル)-1-メチルインドール-2-カルボキサミド



実施例114で得られた化合物から実施例43と同様にして合成した。

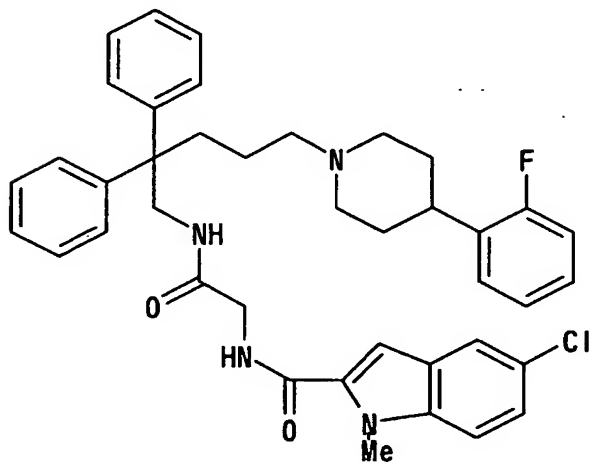
非晶状粉末。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.25-1.81 (5H, m), 2.03-2.07 (1H, m), 2.34-3.33 (7H, m),  
 15 3.90-4.00 (7H, m), 4.16-4.19 (2H, m), 5.89 (1H, s), 6.91-7.47 (17H, m),

7.58-7.66 (1H, m), 7.77-7.82 (1H, m).

実施例117

5-クロロ-N-(2-((5-(4-(2-フルオロフェニル)ピペリジノ)-2,2-ジフェニルペンチル)アミノ)-2-オキソエチル)-1-メチルインドール-2-カルボキサミド



5

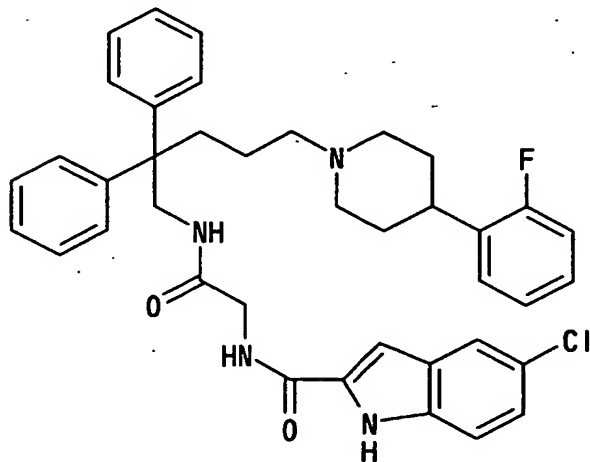
実施例114で得られた化合物から実施例43と同様にして合成した。

非晶状粉末。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.27-1.83 (7H, m), 2.06-2.10 (1H, m), 2.39-3.17 (7H, m), 3.73-4.19 (7H, m), 5.86 (1H, s), 6.94-7.78 (19H, m).

10 実施例118

5-クロロ-N-(2-((5-(4-(2-フルオロフェニル)ピペリジノ)-2,2-ジフェニルペンチル)アミノ)-2-オキソエチル)インドール-2-カルボキサミド



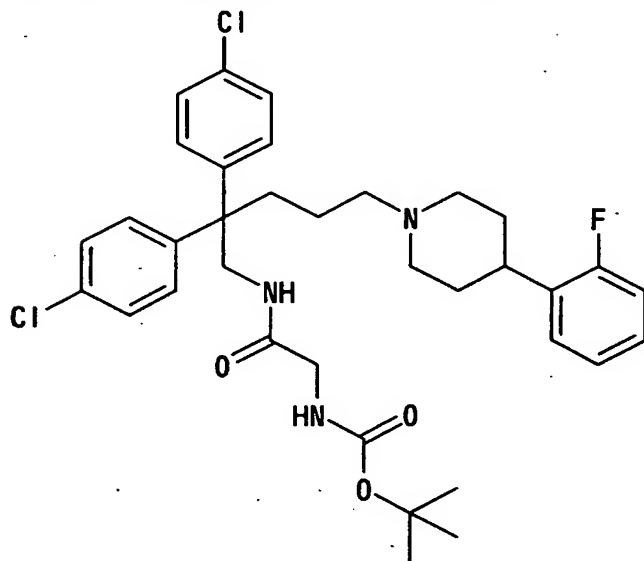
実施例114で得られた化合物から実施例43と同様にして合成した。

15 非晶状粉末。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.33-1.61 (7H, m), 2.07-2.10 (1H, m), 2.38-3.15 (6H, m), 3.83-4.15 (5H, m), 5.81 (1H, m), 6.91-7.73 (19H, m), 9.12 (1H, s).

### 実施例119

tert-ブチル 2-((2, 2-ビス(4-クロロフェニル)-5-(4-(2-フルオロフェニル)ピペリジノ)ペンチル)アミノ)-2-オキソエチルカルバメート



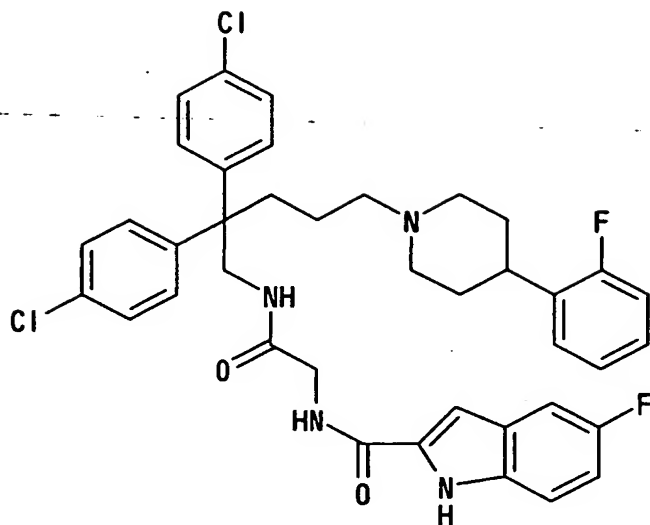
参考例13Dで得られた化合物から実施例76と同様にして合成した。

非晶状粉末。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.26-1.39 (11H, m), 1.85-2.56 (10H, m), 2.91-3.30 (3H, m), 3.73-3.94 (4H, m), 5.82 (1H, s), 6.97-7.43 (13H, m).

### 実施例120

N-(2-((2, 2-ビス(4-クロロフェニル)-5-(4-(2-フルオロフェニル)ピペリジノ)ペンチル)アミノ)-2-オキソエチル)-5-フルオロインドール-2-カルボキサミド



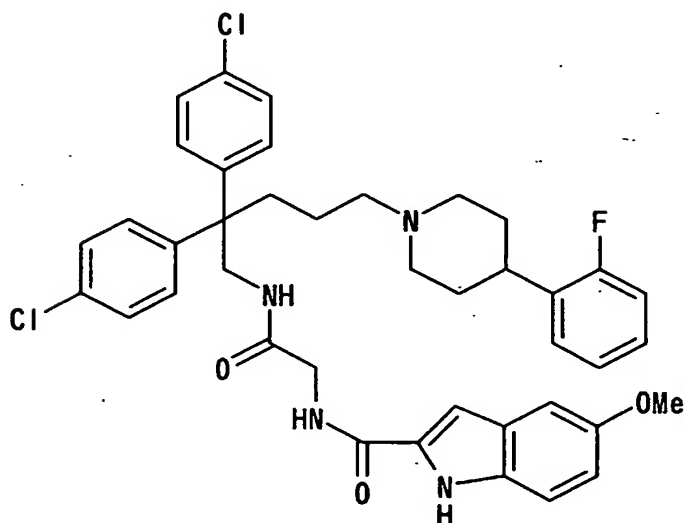
実施例119で得られた化合物から実施例43と同様にして合成した。

非晶状粉末。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.14-1.84 (6H, m), 1.96-3.19 (8H, m), 3.65-4.15 (5H, m),  
5 5.81 (1H, s), 6.90-7.65 (17H, m), 9.17 (1H, s).

実施例121

N-(2-((2,2-ビス(4-クロロフェニル)-5-(4-(2-フルオロフェニル)ピペリジノ)  
)ペンチル)アミノ)-2-オキソエチル)-5-メトキシインドール-2-カルボキサミ  
ド



10

実施例119で得られた化合物から実施例43と同様にして合成した。

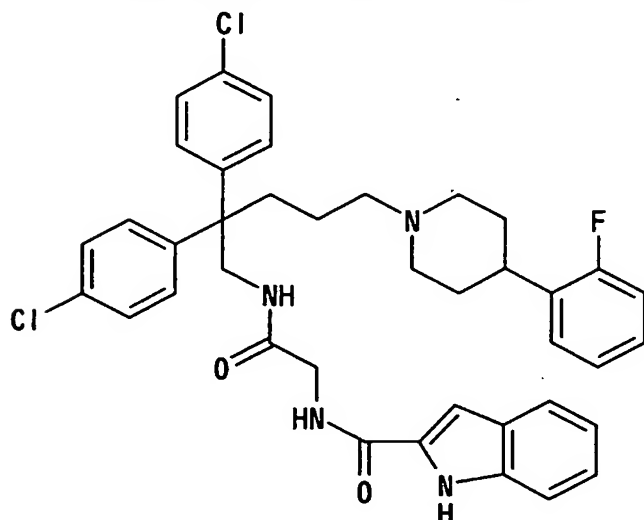
非晶状粉末。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.23-1.93 (6H, m), 2.07-3.14 (8H, m), 3.63-4.23 (8H, m),

5.84 (1H, s), 6.89-7.72 (17H, m), 9.04 (1H, s).

# 実施例122

N-(2-((2,2-ビス(4-クロロフェニル)-5-(4-(2-フルオロフェニル)ピペリジノ)ペンチル)アミノ)-2-オキソエチル)インドール-2-カルボキサミド



5

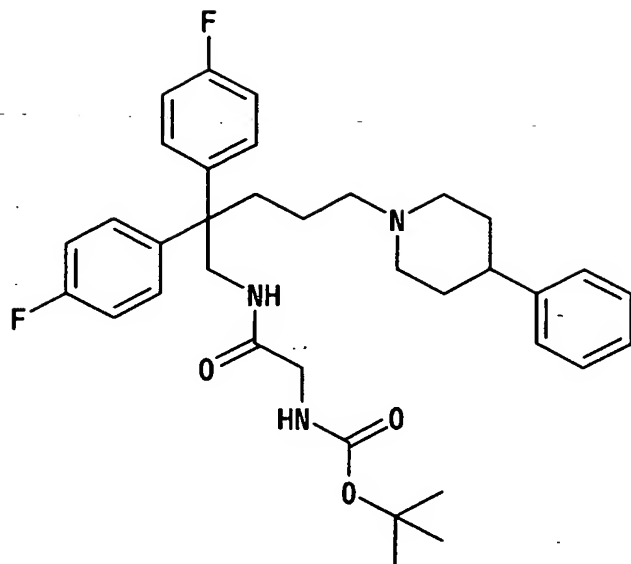
実施例119で得られた化合物から実施例43と同様にして合成した。

非晶状粉末

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.32-1.93 (6H, m), 2.04-3.10 (8H, m), 3.63-4.23 (8H, m), 5.84 (1H, s), 6.89-7.72 (17H, m), 9.04 (1H, s).

# 10 実施例123

tert-ブチル 2-((2,2-ビス(4-フルオロフェニル)-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)アミノ)-2-オキソエチルカルバメート



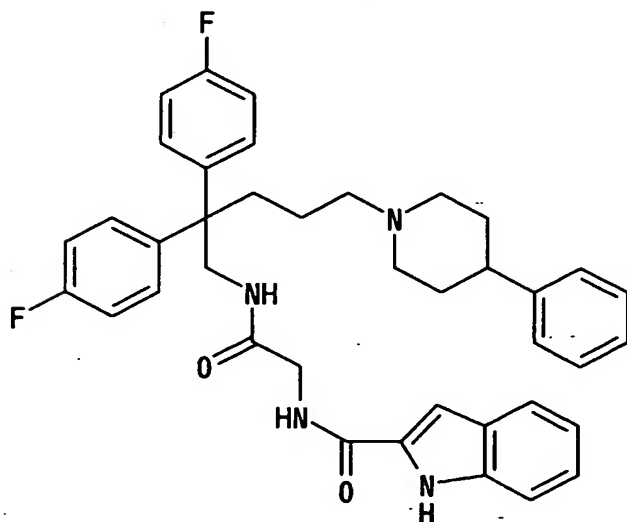
参考例19Dで得られた化合物から実施例76と同様にして合成した。

非晶状粉末。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.19–1.34 (2H, m), 1.40 (9H, s), 1.66–1.80 (4H, m),  
 5 1.89–2.05 (4H, m), 2.25–2.30 (2H, m), 2.39–2.50 (1H, m), 2.86–2.90 (2H,  
 m), 3.66 (2H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 3.94 (2H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 4.91 (1H, s), 5.67–5.71  
 (1H, s), 6.97–7.02 (3H, m), 7.12–7.31 (10H, m).

#### 実施例124

N-(2-((2,2-ビス(4-フルオロフェニル)-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)  
 10 アミノ)-2-オキソエチル)インドール-2-カルボキサミド



実施例123で得られた化合物から実施例43と同様にして合成した。

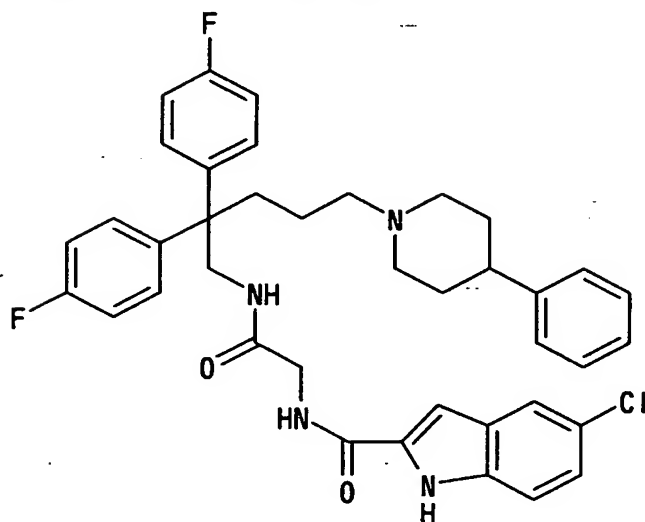


非晶状粉末。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.24-1.27 (2H, m), 1.77-2.09 (8H, m), 2.29-2.48 (3H, m),  
2.93-2.96 (2H, m), 3.96-4.02 (4H, m), 5.85-5.88 (1H, m), 6.82-6.91 (4H,  
m), 6.96 (1H, s), 7.07-7.35 (12H, m), 7.45 (1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.68 (1H, d,  
5  $J=8.0\text{Hz}$ ), 9.40 (1H, s).

#### 実施例125

N-(2-((2,2-ビス(4-フルオロフェニル)-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)  
アミノ)-2-オキソエチル)-5-クロロインドール-2-カルボキサミド



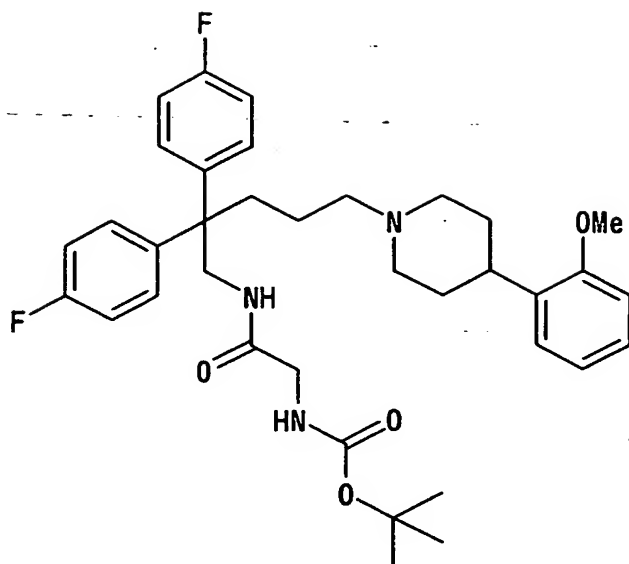
10 実施例123で得られた化合物から実施例43と同様にして合成した。

非晶状粉末。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.25-1.33 (2H, m), 1.81-2.07 (8H, m), 2.19-2.46 (3H, m),  
2.98-3.01 (2H, m), 3.96-4.02 (4H, m), 6.83-6.91 (5H, m), 7.03-7.31 (11H,  
m), 7.38 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.65 (1H, s), 9.44 (1H, s).

#### 15 実施例126

tert-ブチル 2-((2,2-ビス(4-フルオロフェニル)-5-(4-(2-メトキシフェニル)  
ピペリジノ)ペンチル)アミノ)-2-オキソエチルカルバメート



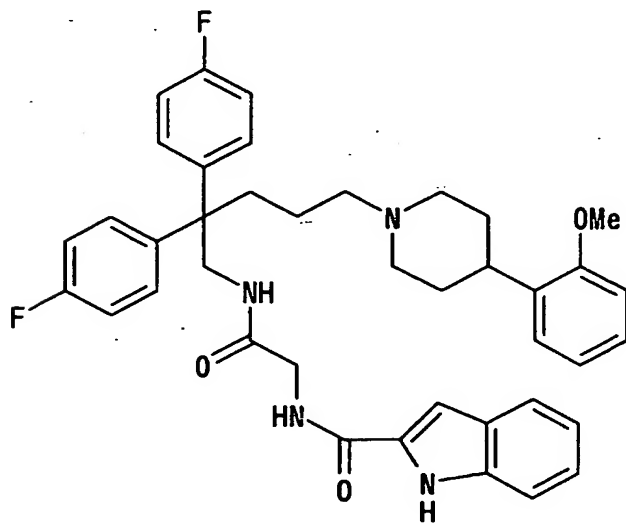
参考例19Dで得られた化合物から実施例76と同様にして合成した。

非晶状粉末。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.35 (9H, s), 1.45-1.47 (2H, m), 2.00-2.04 (2H, m),  
 5 2.39-3.23 (1H, m), 3.82-3.92 (7H, m), 5.77-5.81 (1H, m), 6.84-7.06 (6H, m), 7.19-7.27 (6H, m).

実施例127

N-(2-((2,2-ビス(4-フルオロフェニル)-5-(4-(2-メトキシフェニル)ピペリジノ)ペンチル)アミノ)-2-オキソエチル)インドール-2-カルボキサミド



10

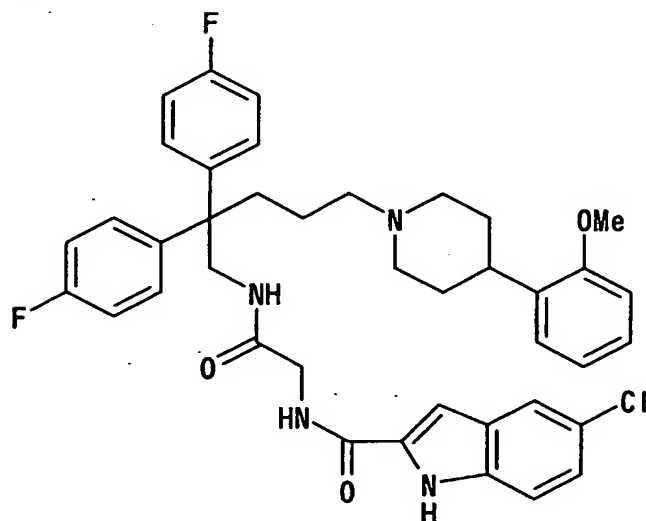
実施例126で得られた化合物から実施例43と同様にして合成した。

非晶状粉末。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.23-1.28 (2H, m), 1.76-2.36 (10H, m), 2.89-2.99 (3H, m), 3.79 (3H, s), 3.96-4.02 (4H, m), 5.89-5.92 (1H, m), 6.81-7.35 (16H, m), 7.45 (1H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 7.68 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 9.46 (1H, s).

#### 実施例128

- 5 N-(2-((2,2-ビス(4-フルオロフェニル)-5-(4-(2-メトキシフェニル)ピペリジノ)ペンチル)アミノ)-2-オキソエチル)-5-クロロインドール-2-カルボキサミド



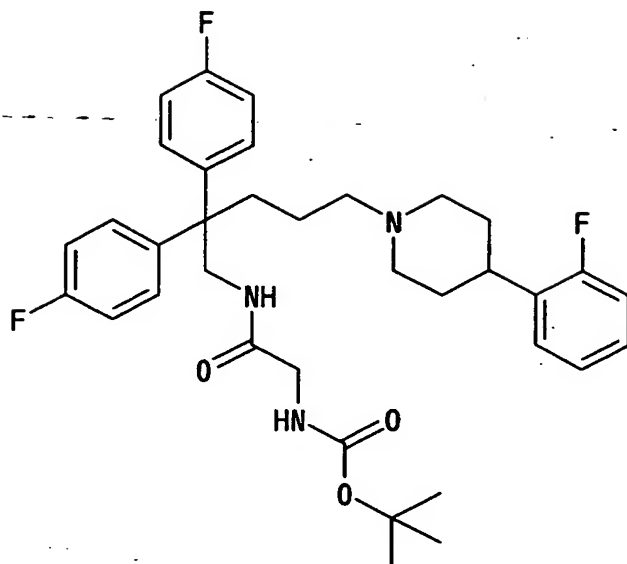
実施例126で得られた化合物から実施例43と同様にして合成した。

- 10 非晶状粉末。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.26-1.30 (2H, m), 1.78-1.87 (3H, m), 2.02-2.14 (5H, m), 2.35-2.71 (3H, m), 2.88-3.03 (3H, m), 3.81 (3H, s), 3.98-4.03 (3H, m), 5.92-5.96 (1H, m), 6.83-6.95 (7H, m), 7.06-7.21 (6H, m), 7.38 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.52 (1H, s), 7.63-7.66 (1H, s), 9.77 (1H, s).

- 15 実施例129

tert-ブチル 2-((2,2-ビス(4-フルオロフェニル)-5-(4-(2-フルオロフェニル)ピペリジノ)ペンチル)アミノ)-2-オキソエチルカルバメート



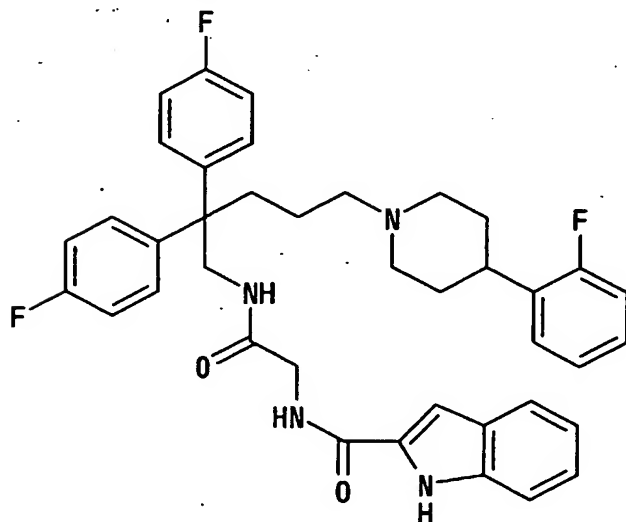
参考例19Dで得られた化合物から実施例76と同様にして合成した。

非晶状粉末。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.19-1.31 (2H, m), 1.40 (9H, s), 1.61-1.80 (4H, m),  
 5 1.89-2.05 (4H, m), 2.25-2.30 (2H, m), 2.40-2.50 (1H, m), 2.86-2.90 (2H,  
 m), 3.66 (2H, d, J=6.0Hz), 3.94 (2H, d, J=6.0Hz), 4.93 (1H, s), 5.68-5.71  
 (1H, s), 6.96-7.03 (4H, m), 7.11-7.31 (9H, m).

#### 実施例130

N-(2-((2,2-ビス(4-フルオロフェニル)-5-(4-(2-フルオロフェニル)ピペリジ  
 10 ノ)ペンチル)アミノ)-2-オキソエチル)インドール-2-カルボキサミド



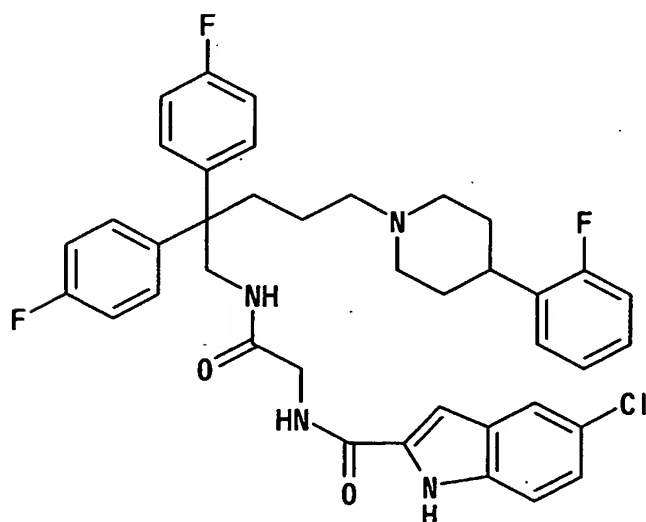
実施例129で得られた化合物から実施例43と同様にして合成した。

非晶状粉末。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.23-1.28 (2H, m), 1.70-2.37 (10H, m), 2.79-2.86 (1H, m), 2.98-3.01 (2H, m), 3.93-4.02 (4H, m), 5.88-5.92 (1H, m), 6.77-6.86 (4H, m), 6.95-7.47 (14H, m), 7.68 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 9.49 (1H, s).

#### 5 実施例131

N-(2-((2,2-ビス(4-フルオロフェニル)-5-(4-(2-フルオロフェニル)ピペリジノ)ペンチル)アミノ)-2-オキソエチル)-5-クロロインドール-2-カルボキサミド



10 実施例129で得られた化合物から実施例43と同様にして合成した。

非晶状粉末。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.23-1.33 (2H, m), 1.67-2.37 (10H, m), 2.80-2.87 (1H, m), 3.02-3.05 (2H, m), 3.93-4.02 (4H, m), 5.84-5.88 (1H, m), 6.73-6.94 (4H, m), 6.97-7.47 (12H, m), 7.64 (1H, s), 9.69 (1H, s).

15 さらに、下記に示す化合物も全く同様にして合成できる。

N-(2-((2,2-ビス(4-メチルフェニル)-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)アミノ)-2-オキソエチル)インドール-2-カルボキサミド。

N-(2-((2,2-ビス(4-メチルフェニル)-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)アミノ)-2-オキソエチル)-5-クロロインドール-2-カルボキサミド。

20 N-(2-((2,2-ビス(4-メチルフェニル)-5-(4-(2-メトキシフェニル)ピペリジノ)ペンチル)アミノ)-2-オキソエチル)インドール-2-カルボキサミド。

N-(2-((2, 2-ビス(4-メチルフェニル)-5-(4-(2-メトキシフェニル)ピペリジノ)ペンチル)アミノ)-2-オキソエチル)-5-クロロインドール-2-カルボキサミド。

N-(2-((2, 2-ビス(4-メチルフェニル)-5-(4-(2-フルオロフェニル)ピペリジノ)ペンチル)アミノ)-2-オキソエチル)インドール-2-カルボキサミド。

- 5 N-(2-((2, 2-ビス(4-メチルフェニル)-5-(4-(2-フルオロフェニル)ピペリジノ)ペンチル)アミノ)-2-オキソエチル)-5-クロロインドール-2-カルボキサミド。

#### 製剤例 1 A

	(1) 参考例IIA-45の化合物	10.0g
	(2) 乳糖	60.0g
10	(3) コーンスターチ	35.0g
	(4) ゼラチン	3.0g
	(5) ステアリン酸マグネシウム	2.0g

- 参考例IIA-45で得られた化合物10.0gと乳糖60.0gおよびコーンスターチ35.0gの混合物を10重量%ゼラチン水溶液30ml（ゼラチンとして3.0g）を用い、1mmメッシュの篩を通して顆粒化した後、40℃で乾燥し  
 15 再び篩過した。得られた顆粒をステアリン酸マグネシウム2.0gと混合し、圧縮した。得られた中心錠を、蔗糖、二酸化チタン、タルクおよびアラビアゴムの水懸濁液による糖衣でコーティングした。コーティングが施された錠剤をミツロウで艶出して1000錠のコード錠を得た。

#### 20 製剤例 2 A

	(1) 参考例IIA-45の化合物	10.0g
	(2) 乳糖	70.0g
	(3) コーンスターチ	50.0g
	(4) 可溶性デンプン	7.0g
25	(5) ステアリン酸マグネシウム	3.0g

参考例IIA-45で得られた化合物10.0gとステアリン酸マグネシウム3.0gを可溶性デンプンの水溶液70ml（可溶性デンプンとして7.0g）で顆粒化した後、乾燥し、乳糖70.0gおよびコーンスターチ50.0gと混合した。混合物を圧縮して1000錠の錠剤を得た。

## 製剤例 1 B

(1) 参考例 4 B - 2 の化合物	10.0 g
(2) 乳糖	60.0 g
(3) コーンスターチ	35.0 g
5 (4) ゼラチン	3.0 g
(5) ステアリン酸マグネシウム	2.0 g

参考例 4 B - 2 で得られた化合物 10.0 g と乳糖 60.0 g およびコーンスターチ 35.0 g の混合物を 10 重量%ゼラチン水溶液 30 ml (ゼラチンとして 3.0 g) を用い、1 mm メッシュの篩を通して顆粒化した後、40℃  
10 で乾燥し再び篩過した。得られた顆粒をステアリン酸マグネシウム 2.0 g と混合し、圧縮した。得られた中心錠を、蔗糖、二酸化チタン、タルクおよびアラビアゴムの水懸濁液による糖衣でコーティングした。コーティングが施した錠剤をミツロウで艶出して 1000 錠のコート錠を得た。

## 製剤例 2 B

15 (1) 参考例 4 B - 2 の化合物	10.0 g
(2) 乳糖	70.0 g
(3) コーンスターチ	50.0 g
(4) 可溶性デンプン	7.0 g
(5) ステアリン酸マグネシウム	2.0 g

20 参考例 4 B - 2 で得られた化合物 10.0 g とステアリン酸マグネシウム 3.0 g を可溶性デンプンの水溶液 70 ml (可溶性デンプンとして 7.0 g) で顆粒化した後、乾燥し、乳糖 70.0 g およびコーンスターチ 50.0 g と混合した。混合物を圧縮して 1000 錠の錠剤を得た。

## 製剤例 1 C

25 (1) 参考例 5 C - 3 の化合物	10.0 g
(2) 乳糖	60.0 g
(3) コーンスターチ	35.0 g
(4) ゼラチン	3.0 g
(5) ステアリン酸マグネシウム	2.0 g

参考例 5 C-3 で得られた化合物 10.0 g と乳糖 60.0 g およびコーン  
スターチ 35.0 g の混合物を 10 重量%ゼラチン水溶液 30 ml (ゼラチン  
として 3.0 g) を用い、1 mm メッシュの篩を通して顆粒化した後、40℃  
で乾燥し再び篩過した。得られた顆粒をステアリン酸マグネシウム 2.0 g と  
5 混合し、圧縮した。得られた中心錠を、蔗糖、二酸化チタン、タルクおよびア  
ラビアゴムの水懸濁液による糖衣でコーティングした。コーティングが施した  
錠剤をミツロウで艶出して 1000 錠のコート錠を得た。

#### 製剤例 2 C

	(1) 参考例 5 C-3 の化合物	10.0 g
10	(2) 乳糖	70.0 g
	(3) コーンスターチ	50.0 g
	(4) 可溶性デンプン	7.0 g
	(5) ステアリン酸マグネシウム	2.0 g

参考例 5 C-3 で得られた化合物 10.0 g とステアリン酸マグネシウム 3  
15 .0 g を可溶性デンプンの水溶液 70 ml (可溶性デンプンとして 7.0 g)  
で顆粒化した後、乾燥し、乳糖 70.0 g およびコーンスターチ 50.0 g と  
混合した。混合物を圧縮して 1000 錠の錠剤を得た。

#### 製剤例 1 D

	(1) 実施例 1 の化合物	10.0 g
20	(2) 乳糖	60.0 g
	(3) コーンスターチ	35.0 g
	(4) ゼラチン	3.0 g
	(5) ステアリン酸マグネシウム	2.0 g

実施例 1 で得られた化合物 10.0 g と乳糖 60.0 g およびコーンスター  
25 チ 35.0 g の混合物を 10 重量%ゼラチン水溶液 30 ml (ゼラチンとして  
3.0 g) を用い、1 mm メッシュの篩を通して顆粒化した後、40℃で乾燥  
し再び篩過した。得られた顆粒をステアリン酸マグネシウム 2.0 g と混合し  
、圧縮した。得られた中心錠を、蔗糖、二酸化チタン、タルクおよびアラビア  
ゴムの水懸濁液による糖衣でコーティングした。コーティングが施した錠剤を



ミツロウで艶出して1000錠のコート錠を得た。

#### 製剤例2D

	(1) 実施例1の化合物	10.0g
	(2) 乳糖	70.0g
5	(3) コーンスターチ	50.0g
	(4) 可溶性デンプン	7.0g
	(5) ステアリン酸マグネシウム	2.0g

実施例1で得られた化合物10.0gとステアリン酸マグネシウム3.0gを可溶性デンプンの水溶液70ml（可溶性デンプンとして7.0g）で顆粒  
10 化した後、乾燥し、乳糖70.0gおよびコーンスターチ50.0gと混合した。混合物を圧縮して1000錠の錠剤を得た。

参考例1E ラット脳由来cDNAを用いたPCR法によるラットSLC-1 受容体cDNAの増幅

ラット脳由来poly (A)<sup>+</sup>RNA（クローンテック社）を鋳型とし、ランダムプライ  
15 イマーを用いて逆転写反応を行なった。逆転写反応は、タカラRNA PCR ver. 2  
キットの試薬を使用した。次にこの逆転写生成物を鋳型として用い、配列番号  
：1および2の合成DNAプライマーを用いてPCR法による増幅を行なった。合成  
DNAプライマーは受容体蛋白に翻訳される領域の遺伝子が増幅されるように構  
築したが、その際に遺伝子の5'側に制限酵素Sal Iの認識する塩基配列が付加さ  
20 れ、また3'側に制限酵素Spe Iの認識する塩基配列が付加されるように、5'側お  
よび3'側にそれぞれの制限酵素の認識配列を付加した。反応液の組成は、cDNA  
鋳型5  $\mu$ l、合成DNAプライマー各0.4  $\mu$ M、0.25 mM dNTPs、pfu（ストラタジ  
ン社）DNAポリメラーゼ0.5  $\mu$ lおよび酵素に付属のバッファーで、総反応量は  
50  $\mu$ lとした。増幅のためのサイクルはサーマルサイクラー（パーキンエルマ  
25 ー社）を用い、94℃・60秒の加熱の後、94℃・60秒、60℃・30秒、72℃・150  
秒のサイクルを35回繰り返す、最後に72℃で10分間反応させた。増幅産物の確認  
は、0.8%アガロースゲル電気泳動の後、エチジウムブロマイド染色によって行  
なった。

参考例2E PCR産物のプラスミドベクターへのサブクローニングおよび挿入

## cDNA部分の塩基配列の解読による増幅cDNA配列の確認

参考例 1 Eで行なったPCR後の反応産物は0.8 %の低融点アガロースゲルを用いて分離し、バンドの部分をカミソリで切り出した後、細片化、フェノール抽出、フェノール・クロロホルム抽出、エタノール沈殿を行なってDNAを回収した。PCR-Script™ Amp SK(+)クローニングキット（ストラタジーン社）の処方に  
5 従い、回収したDNAをプラスミドベクターpCR-Script Amp SK(+)へサブクローニングした。これをエシェリヒア コリ（*Escherichia coli*）XL-1 Blue（ストラタジーン）に導入して形質転換した後、cDNA挿入断片を持つクローンをアンピシリンおよびX-galを含むLB寒天培地中で選択し、白色を呈するクローンのみを  
10 滅菌したつま楊枝を用いて分離し、形質転換体*E. coli* XL-1 Blue/ラットSLC-1を得た。個々のクローンをアンピシリンを含むLB培地で一晚培養し、QIA prep8 mini prep（キアゲン社）を用いてプラスミドDNAを調製した。調製したDNAの一部を用いて制限酵素Sal IおよびSpe Iによる切断を行ない、挿入されている受容体cDNA断片の大きさを確認した。塩基配列の決定のための反応はDyeDeoxy  
15 Terminator Cycle Sequence Kit（パーキンエルマー社）を用いて行ない、蛍光式自動シーケンサーを用いて解読した。得られた3クローンの配列を解析し全ての配列が報告されているラットSLC-1タンパク質（配列番号：3）をコードするcDNA配列（Lakaye, B. et al. *Biochim. Biophys. Acta*, Vol. 1401, pp. 216-220 (1998), accession No. AF08650) の5'側にSal I認識配列が付加し、3'側にSpe I  
20 認識配列が付加した遺伝子配列と一致することを確認した（配列番号：4）。

## 参考例 3 E ラットSLC-1発現CHO細胞の作製

参考例 2 Eで配列が確認されたラット脳由来のSLC-1の全長アミノ酸配列をコードし、5'側にSal I認識配列が付加し、また3'側にSpe I認識配列を付加した遺伝子が導入されたプラスミドによって形質転換された*E. coli*のクローンより  
25 Plasmid Midi Kit（キアゲン社）を用いてプラスミドを調製し、制限酵素Sal IおよびSpe Iで切断してインサート部分を切り出した。インサートDNAは電気泳動後、アガロースゲルからカミソリで切り出し、次に細片化、フェノール抽出、フェノール・クロロホルム抽出、エタノール沈殿を行なって回収した。このインサートDNAをSal IおよびSpe Iで切断した動物細胞発現用ベクタープラスミド

トpAKKO-111H (Hinuma, S. et al. Biochim. Biophys. Acta, Vol. 1219, pp. 251-259 (1994)記載のpAKKO1.11Hと同一のベクタープラスミド)に加え、T4ライゲース (宝酒造) を用いてライゲーションを行ない、蛋白発現用プラスミド pAKKO- SLC-1を構築した。

- 5 pAKKO- SLC-1で形質転換したE. coli DH5 (トーヨーボー) を培養後、Plasmid Midi Kit (キアゲン社) を用いてpAKKO- SLC-1のプラスミドDNAを調製した。これをCellPect Transfection Kit (アマシャムファルマシアバイオテク社) を用い添付のプロトコルに従ってCHO dhfr細胞に導入した。10  $\mu$ gのDNAをリン酸カルシウムとの共沈懸濁液とし、24時間前に $5 \times 10^5$ または $1 \times 10^6$ 個のCHO dhfr
- 10 細胞を播種した10 cmシャーレに添加した。10%ウシ胎児血清を含むMEM  $\alpha$  培地で1日間培養した後、継代し、選択培地である10%透析ウシ胎児血清を含む核酸不含MEM  $\alpha$  培地で培養した。選択培地中で増殖してくるSLC-1発現CHO細胞である形質転換細胞のコロニー56クローンを選択した。

参考例 4 E 全長ラットSLC-1レセプター蛋白質mRNAの発現量の高いCHO/ SLC-

- 15 1細胞株の選択

- 参考例 3 E で樹立されたCHO/ SLC-1株56クローンの全長ラットSLC-1レセプター蛋白質mRNAの発現量をCytostar T Plate (アマシャムファルマシアバイオテク社) を用い、添付のプロトコルに従って以下のように測定した。CHO/ SLC-1株の各クローンをCytostar T Plateの各wellに $2.5 \times 10^4$ 個ずつ播種して24時間
- 20 培養した後、10%ホルマリンによって細胞を固定した。各wellに0.25% Triton X-100を添加して細胞の透過性をあげた後、 $^{35}$ Sラベルした配列番号: 5 の riboprobeを加えてハイブリダイズさせた。20 mg/mlのRNaseAを各wellに加えて遊離のriboprobeを消化し、プレートをよく洗浄した後、ハイブリダイズした riboprobeの放射活性をTopcounterで測定した。放射活性の高い株がmRNA発現量
- 25 が高い。mRNA発現量の高い3クローンの中から、特にクローン番号44を主に用いた。

参考例 5 E ヒトSLC-1 cDNAを含むプラスミドの単離

ヒト胎児脳由来cDNA library (SUPERScript™ cDNA Library; GIBCOBRL社) を、Genetrappor cDNA positive selection system (GIBCOBRL社) のマニュアルに従

って、ファージ Fl エンドヌクレアーゼを用いて、DNAにnickを入れた後、エシエリヒア コリ エキソヌクレアーゼ IIIで消化することにより、1本鎖ヒト胎児脳由来cDNA libraryを調製した。

Kolakowski Jr.ら (Kolakowski Jr., et al (1996) FEBS Lett. Vol. 398, pp. 253-258) の報告に基づいて作製した配列番号：6の合成オリゴヌクレオチド (accession No. U71092の1434-1451に相当) の3'末端にbiotin-14-dCTPを Terminal Deoxynucleotidyl Transferaseを用いて付加し、biotin化オリゴヌクレオチドを調製した。反応液の組成、反応時間はマニュアルに従った。

1本鎖ヒト胎児脳由来cDNA library 4 $\mu$ gを95℃で1分保温した後、氷上で急冷し、biotin化オリゴヌクレオチド20 ngを加え、37℃で1時間、添付ハイブリダイゼーションバッファーでハイブリダイズした。ストレプトアビジンビーズを加え、MAGNA-SEP Magnetic Particle Separator (GIBCOBRL社)を用いて、biotin化オリゴヌクレオチドにハイブリダイズした1本鎖ヒト胎児脳由来cDNAを単離し、Kolakowski Jr.らの報告 (Kolakowski Jr., et al (1996) FEBS Lett. Vol. 398, pp. 253-258) に基づいて作製した配列番号：7の合成オリゴヌクレオチド (accession No. U71092の1011-1028に相当) 50ngをプライマーにしてマニュアルに従って相補鎖を合成し、2本鎖プラスミドとした。

#### 参考例 6 E 単離したヒトSLC-1 cDNAを含むプラスミドの塩基配列の決定

参考例 5 Eで得られたプラスミドをELECTROMAX™DH10B™Cellsにエレクトロポレーション法で導入して形質転換した後、cDNA挿入断片を持つクローンをアンピシリン及びX-galを含むLB寒天培地中で選択し、白色を呈するクローンのみを滅菌したつま楊枝でつついて分離し、形質転換体E. coli. DH10B/hSLC-1を得た。個々のクローンをアンピシリンを含むLB培地で一晚培養し、QIA prep8 mini prep (キアゲン社)を用いてプラスミドDNAを精製した。塩基配列決定のための反応は、DyeDeoxy Terminator Cycle Sequence Kit (パーキンエルマー社)を用いて行ない、蛍光式自動シーケンサーを用いて解読した。その結果、配列番号：8に示す配列が得られた。ここに得られた塩基配列がコードするアミノ酸配列 (配列番号：9) は、Lakayeらの報告 (Lakaye, B. et al. (1998) Biochem. Biophys. Acta, vol. 1401, pp. 216-220) において、ヒトSLC-1の配列を含む

ヒト染色体DNA配列 (accession number: Z86090) をもとにしてラットSLC-1から類推された配列として推定されていたヒトSLC-1アミノ酸配列とは異なっており、推定配列のさらに69及び64アミノ酸上流に開始コドンであるATGがmRNA上で存在することを示している。この配列をコードするDNAを含むプラスミドによる

5 形質転換体 *Escherichia coli* DH10B/phSLC1L8 を I F O および N I B H に寄託した。

参考例 7 E ヒト胎児脳由来cDNAを用いたPCR法によるヒトSLC-1cDNAの増幅

ジーントラップ法によりクローニングされたヒトSLC-1 DNA配列を含むプラスミドを鋳型とし、配列番号: 10 および 11 の合成DNAプライマーと配列番号: 12 および 13 の合成DNAプライマーを用いてPCR法による増幅をそれぞれ

10 行なった。前者の増幅DNAをヒトSLC-1(S)と、後者の増幅DNAをヒトSLC-1(L)と命名した。合成DNAプライマーは受容体蛋白に翻訳される領域の遺伝子が増幅されるように構築したが、その際に遺伝子の5'側に制限酵素 *Sal* I の認識する塩基配列が付加され、また3'側に制限酵素 *Spe* I の認識する塩基配列が付加さ

15 れるように、5'側および3'側にそれぞれの制限酵素の認識配列を付加した。ヒトSLC-1(S)増幅の反応液の組成は、ヒトSLC-1 DNA配列を含むプラスミド鋳型5  $\mu$ l、合成DNAプライマー各0.4  $\mu$ M、0.2 mM dNTPs、*pfu*DNAポリメラーゼ0.5  $\mu$ l および酵素に付属のバッファーで、総反応量は50  $\mu$ lとした。増幅のためのサイクルはサーマルサイクラー (パーキンエルマー社) を用い、94℃・60秒の加熱の後、94℃・60秒、57℃・60秒、72℃・150秒のサイクルを25回繰り返し、最後に72℃・10分保温した。また、ヒトSLC-1(L)増幅の反応液の組成は、ヒトSLC-1 DNA配列を含むプラスミド鋳型5  $\mu$ l、合成DNAプライマー各0.4  $\mu$ M、0.2 mM dNTPs、*pfu*DNAポリメラーゼ0.5  $\mu$ l および酵素に付属のバッファーで、総反応量は50  $\mu$ lとした。増幅のためのサイクルはサーマルサイクラー (パーキンエルマー社) を用い、94℃・60秒の加熱の後、94℃・60秒、60℃・60秒、72℃・3分のサイクルを25回繰り返し、最後に72℃・10分保温した。増幅産物の確認は、0.8%アガロースゲル電気泳動の後、エチジウムブロマイド染色によって行

20 25 なった。

参考例 8 E PCR産物のプラスミドベクターへのサブクローニングおよび挿入

cDNA部分の塩基配列の解読による増幅cDNA配列の確認

参考例 7 E で行なったPCR後の反応産物は0.8 %の低融点アガロースゲルを用いて分離し、バンドの部分のカミソリで切り出した後、細片化、フェノール抽出、フェノール・クロロホルム抽出、エタノール沈殿を行なってDNAを回収した。PCR-Script™ Amp SK(+)クローニングキット（ストラタジーン社）の処方に従い、回収したDNAをプラスミドベクターpCR-Script Amp SK(+)へサブクローニングした。これをエシェリヒア コリ (*Escherichia coli*) DH5  $\alpha$  competent cell（トーヨーボー）に導入して形質転換した後、cDNA挿入断片を持つクローンをアンピシリンおよびX-galを含むLB寒天培地中で選択し、白色を呈するクローンのみを滅菌したつま楊枝を用いて分離し、ヒトSLC-1 (S)の形質転換体*E. coli* DH5  $\alpha$ /hSLC-1 (S)とヒトSLC-1 (L)の形質転換体*E. coli* DH5  $\alpha$ /hSLC-1 (L)を得た。個々のクローンをアンピシリンを含むLB培地で一晚培養し、QIA prep8 mini prep（キアゲン社）を用いてプラスミドDNAを調製した。調製したDNAの一部を用いて制限酵素Sal IおよびSpe Iによる切断を行ない、挿入されている受容体cDNA断片の大きさを確認した。塩基配列の決定のための反応はDyeDeoxy Terminator Cycle Sequence Kit（パーキンエルマー社）を用いて行ない、蛍光式自動シーケンサーを用いて解読した。得られたクローンの配列は、ヒトSLC-1遺伝子を鋳型として配列番号：10および11の合成DNAプライマーで増幅されるべきDNA配列（配列番号：14）およびヒトSLC-1遺伝子を鋳型として配列番号：12および13の合成DNAプライマーで増幅されるべきDNA配列（配列番号：15）にそれぞれ一致した。

参考例 9 E ヒトSLC-1 (S)発現CHO細胞およびヒトSLC-1 (L)発現CHO細胞の作製

参考例 8 E で配列が確認されたヒトSLC-1 (S)と、ヒトSLC-1 (L)が導入されたプラスミドによって形質転換された*E. coli*のクローンよりPlasmid Midi Kit（キアゲン社）を用いてプラスミドを調製し、制限酵素Sal IおよびSpe Iで切断してインサート部分を切り出した。インサートDNAは電気泳動後、アガロースゲルからカミソリで切り出し、次に細片化、フェノール抽出、フェノール・クロロホルム抽出、エタノール沈殿を行なって回収した。このインサートDNAをSal IおよびSpe Iで切断した動物細胞発現用ベクタープラスミドpAKK0-111H（

Hinuma, S. et al. Biochim. Biophys. Acta, Vol. 1219, pp. 251-259 (1994) 記載のpAKK01.11Hと同一のベクタープラスミド)に加え、T4ライゲース(宝酒造)を用いてライゲーションを行ない、蛋白発現用プラスミドpAKK0-hSLC-1(S)とpAKK0-hSLC-1(L)を構築した。

- 5 pAKK0-hSLC-1(S)およびpAKK0-hSLC-1(L)で形質転換したE. coli DH5 $\alpha$ (トーヨーボー)を培養後、Plasmid Midi Kit(キアゲン社)を用いてpAKK0-hSLC-1(S)とpAKK0-hSLC-1(L)のプラスミドDNAを調製した。これをCellPhect Transfection Kit(アマシャムファルマシアバイオテク社)を用い添付のプロトコルに従ってCHO dhfr<sup>-</sup>細胞に導入した。10  $\mu$ gのDNAをリン酸カルシウムとの共沈懸濁液とし、24時間前に5 x 10<sup>5</sup>または1 x 10<sup>6</sup>個のCHO dhfr<sup>-</sup>細胞を播種した10 cmシャーレに添加した。10%ウシ胎児血清を含むMEM $\alpha$ 培地で1日間培養した後、継代し、選択培地である10%透析ウシ胎児血清を含む核酸不含MEM $\alpha$ 培地で培養した。選択培地中で増殖してくるヒトSLC-1(S)遺伝子導入CHO細胞である形質転換細胞のコロニー56クローンおよび、ヒトSLC-1(L)遺伝子導入CHO細胞である形質転換細胞のコロニー61クローンを選択した。
- 10
- 15

参考例 10 E ヒトSLC-1(S)およびヒトSLC-1(L) mRNAの発現量の高い遺伝子導入細胞株の選択

- 参考例 9 E で樹立されたCHO/hSLC-1(S)株56クローンおよびCHO/hSLC-1(L)株61クローンのmRNAの発現量をCytostar T Plate(アマシャムファルマシアバイオテク社)を用い、添付のプロトコルに従って以下のように測定した。
- 20 CHO/hSLC-1(S)株およびCHO/hSLC-1(L)株の各クローンをCytostar T Plateの各wellに2.5 x 10<sup>4</sup>個ずつ播種して24時間培養した後、10%ホルマリンによって細胞を固定した。各wellに0.25% Triton X-100を添加して細胞の透過性をあげた後、<sup>35</sup>Sラベルした配列番号: 16のriboprobeを加えてハイブリダイズさせた。
- 25 20 mg/mlのRNaseAを各wellに加えて遊離のriboprobeを消化し、プレートをよく洗浄した後、ハイブリダイズしたriboprobeの放射活性をTopcounterで測定した。放射活性の高い株がmRNA発現量が高い。mRNA発現量の高い7クローンの中から、特にクローン番号57を主に用いた。

試験例 1 被験化合物のGTP $\gamma$ Sバインディングアッセイを用いたアンタゴニス

## ト活性の測定

参考例 10 E で得られたヒト SLC-1 発現 CHO 細胞クローン 57 および参考例 4 E で得られたラット SLC-1 発現 CHO 細胞クローン 44 を用いて、以下の方法により膜画分を調製した。5 mM EDTA (エチレンジアミン四酢酸) を添加したリン酸緩衝生理食塩水 (pH 7.4) にヒト、およびラット SLC-1 発現 CHO 細胞 ( $1 \times 10^8$  個) を浮遊させ、遠心した。細胞のペレットにホモジネートバッファー (10 mM NaHCO<sub>3</sub>、5 mM EDTA、pH 7.5) を 10 ml 加え、ポリトロンホモジナイザーを用いてホモジネートした。400×g で 15 分間遠心して得られた上清をさらに 100,000×g で 1 時間遠心し、膜画分の沈澱物を得た。この沈澱物を 2 ml のアッセイバッファー [50 mM Tris-HCl (pH 7.5)、1 mM EDTA、0.1% BSA (ウシ血清アルブミン)、10 mM MgCl<sub>2</sub>、100 mM NaCl、1 mM GDP (グアノシン 5'-ニリン酸)、0.25 mM PMSF (フェニルメチルスルホニルフルオリド)、1 mg/ml ペプスタチン、20 mg/ml ロイペプチン、10 mg/ml フォスフォラミドン] に懸濁し、100,000×g で 1 時間遠心した。沈澱物として回収された膜画分を再び 20 ml のアッセイ バッファーに懸濁し、分注後 -80° C で保存し、使用の都度解凍して用いた。

被験化合物のアンタゴニスト活性の測定は以下の通り実施した。ポリプロピレン製の 96 穴プレートに、アッセイバッファーで希釈した SLC-1 発現 CHO 細胞膜画分 171 μl を分注した後、DMSO 溶液で希釈した  $3 \times 10^{-10}$  M MCH 2 ml、種々の濃度に希釈した被験化合物溶液 2 ml、および [<sup>35</sup>S]-Guanosine 5'-(γ-thio) triphosphate (第一化学薬品 社製) 25 ml を、それぞれ添加した (細胞膜終濃度 : 20 mg/ml、[<sup>35</sup>S]-Guanosine 5'-(γ-thio) triphosphate 終濃度 : 0.33 nM)。この反応液を 25°C で 1 時間、攪拌しながら反応させた後、グラスフィルター (GF-C) を用いて吸引ろ過し、さらに洗浄液 (50 mM Tris-HCl 緩衝液 pH 7.5) 300 ml で 3 回洗浄した。グラスフィルターに液体シンチレーターを 50 ml 添加し、残った放射活性を液体シンチレーションカウンターで測定した。

結合阻害率 (%) = (化合物と MCH を添加したときの放射活性 - DMSO 溶液を添加したときの放射活性) / (MCH を添加したときの放射活性 - DMSO 溶液を添加したときの放射活性) × 100 として、結合阻害率 (%) から化合物の IC<sub>50</sub> 値を算出した。結果を [表 1] に示す。



〔表 1〕

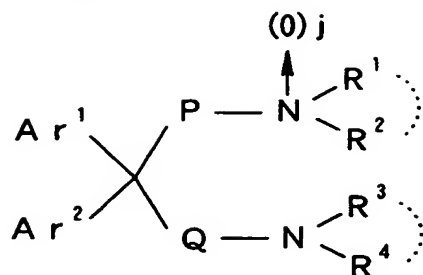
化合物	阻害活性 (IC <sub>50</sub> : nM)
参考例IIA-5	100
実施例 1	5

## 産業上の利用可能性

本発明の化合物 (I) またはその塩あるいはそのプロドラッグは、優れた MCH 拮抗作用を有しており、メラニン凝集ホルモンに起因する疾患 (例えば、  
10 肥満症など) の予防・治療剤として有用である。

## 請求の範囲

## 1. 式



- 5 [式中、 $Ar^1$  および  $Ar^2$  はそれぞれ置換基を有していてもよい芳香族基を、  
 P および Q はそれぞれ炭素鎖中にエーテル状酸素または硫黄を含んでいてもよく置換基を有していてもよい 2 価の脂肪族炭化水素基を、  
 $R^1$  および  $R^3$  はそれぞれ (i) 水素原子、(ii) アシル基または (iii) 置換基を有していてもよい炭化水素基を、
- 10  $R^2$  および  $R^4$  はそれぞれ (i) 水素原子、(ii) 置換基を有していてもよいアルキル基または (iii) 置換基を有していてもよいアルキルカルボニル基を示し、 $R^1$  と  $R^2$  あるいは  $R^3$  と  $R^4$  は隣接する窒素原子と共に置換基を有していてもよい単環性もしくは縮合含窒素複素環基を形成していてもよく、 $j$  は 0 または 1 を示す。] で表される化合物またはその塩あるいはそのプロドラッグを含有し
- 15 てなるメラニン凝集ホルモン拮抗剤。
2.  $Ar^1$  および  $Ar^2$  がそれぞれ
- (a) ハロゲン原子、
- (b)  $C_{1-3}$  アルキレンジオキシ基、
- (c) ニトロ基、
- 20 (d) シアノ基、
- (e) ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基、
- (f) ハロゲン化されていてもよい  $C_{3-6}$  シクロアルキル基、
- (g) ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルコキシ基、
- (h) ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキルチオ基、
- 25 (i) ヒドロキシ基、

- (j) アミノ基、
- (k) モノ- $C_{1-6}$  アルキルアミノ基、
- (l) ジ- $C_{1-6}$  アルキルアミノ基、
- (m) ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル-カルボニルアミノ基、
- 5 (n) ホルミル基、
- (o) ハロゲン原子または  $C_{1-6}$  アルコキシ-カルボニル基で置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル-カルボニル基、
- (p)  $C_{1-6}$  アルキル-カルボニルオキシ基、
- (q) カルボキシ基、
- 10 (r)  $C_{1-6}$  アルコキシ-カルボニル基、
- (s) カルバモイル基、
- (t)  $C_{1-6}$  アルコキシ-カルボニル基で置換されていてもよいモノ- $C_{1-6}$  アルキル-カルバモイル基、
- (u)  $C_{1-6}$  アルコキシ-カルボニル基で置換されていてもよいジ- $C_{1-6}$  アルキル-カルバモイル基、
- 15 (v) スルホ基、
- (w)  $C_{1-6}$  アルキルスルホニル基、
- (x)  $C_{1-6}$  アルキルスルフィニル基、
- (y) 上記(a)ないし(x)から選ばれる1ないし4個の置換基を有していてもよい
- 20  $C_{6-10}$  アリール基、
- (z) 上記(a)ないし(x)から選ばれる1ないし4個の置換基を有していてもよい  $C_{6-10}$  アリールオキシ基、
- (aa) ハロゲン化されていてもよい  $C_{6-10}$  アリール-カルボニル基、
- (ab) ハロゲン化されていてもよい5ないし6員の複素環-カルボニル基、
- 25 (ac)  $C_{1-6}$  アルコキシ-カルボニルアミノ基、
- (ad)  $C_{6-10}$  アリール-カルボニルアミノ基、および
- (ae)  $C_{7-16}$  アラルキルオキシ-カルボニル基から成る群(A a群)から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい(i)  $C_{6-14}$  アリール基または(ii)炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から成る群から選ばれる

1 ないし 4 個のヘテロ原子を含む 5 ないし 14 員の単環性または縮合芳香族複素環基を、

P および Q がそれぞれ炭素鎖中にエーテル状酸素または硫黄を含んでいてもよくオキシ基またはチオキシ基で置換されていてもよい 2 価の  $C_{1-6}$  脂肪族炭

5 化水素基を；

$R^1$  および  $R^3$  がそれぞれ (i) 水素原子、(ii)  $-CO-R^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-SO-R^a$ 、 $-SO_2-R^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-COO-R^a$ 、 $-(C=S)O-R^a$ 、 $-(C=S)NR^aR^b$ 、 $-SONR^aR^b$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、 $-SO-O-R^a$  または  $-SO_2-O-R^a$  で表わされるアシル基 [

10 式中、 $R^a$  は (A) 水素原子；(B) カルボキシ基；

(C) (a) ハロゲン原子、

(b)  $C_{1-3}$  アルキレンジオキシ基、

(c) ニトロ基、

(d) シアノ基、

15 (e) ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基、

(f) ハロゲン化されていてもよい  $C_{3-6}$  シクロアルキル基、

(g) ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルコキシ基、

(h) ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキルチオ基、

(i) ヒドロキシ基、

20 (j) アミノ基、

(k) モノ- $C_{1-6}$  アルキルアミノ基、

(l) ジ- $C_{1-6}$  アルキルアミノ基、

(m)  $C_{1-6}$  アルキル-カルボニルアミノ基、

(n) ホルミル基、

25 (o)  $C_{1-6}$  アルキル-カルボニル基、

(p)  $C_{1-6}$  アルキル-カルボニルオキシ基、

(q) カルボキシ基、

(r)  $C_{1-6}$  アルコキシ-カルボニル基、

(s) カルバモイル基、

- (l) モノ- $C_{1-6}$  アルキル-カルバモイル基、
- (u) ジ- $C_{1-6}$  アルキル-カルバモイル基、
- (v) スルホ基、
- (w)  $C_{1-6}$  アルキルスルホニル基、
- 5 (x)  $C_{1-6}$  アルキルスルフィニル基、
- (y) 前記(a)ないし(x)から選ばれる1ないし4個の置換基を有していてもよい  
 $C_{6-10}$  アリール基、
- (z) 前記(a)ないし(x)から選ばれる1ないし4個の置換基を有していてもよい  
 $C_{6-10}$  アリールオキシ基、
- 10 (zz) 前記(a)ないし(x)から選ばれる1ないし4個の置換基を有していてもよい  
5ないし7員の複素環基、
- (aa) ジ- $C_{1-6}$  アルキル-カルボニルアミノ基、
- (ab) スルファモイル基、
- (ac)  $C_{1-6}$  アルコキシ-カルボニルアミノ基、
- 15 (ad)  $C_{7-16}$  アラルキルオキシ-カルボニルアミノ基、
- (ae)  $C_{7-16}$  アラルキルオキシ基、
- (af)  $C_{6-10}$  アリール-カルボニル基、
- (ag)  $C_{1-6}$  アルキル-カルボニルオキシ基、
- (ah)  $C_{6-10}$  アリール-カルボニルアミノ基、
- 20 (ai)  $C_{6-10}$  アリール-カルバモイル基、
- (aj)  $C_{7-16}$  アラルキルアミノカルボニル基、
- (ak)  $C_{7-16}$  アラルキルカルボニルアミノ基および
- (al)  $C_{7-16}$  アラルキルオキシ-カルボニルオキシ基から成る群 (B a 群) から  
選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい① $C_{1-6}$  アルキル基、② $C_{2-6}$
- 25 アルケニル基、③ $C_{2-6}$  アルキニル基、④ $C_{3-6}$  シクロアルキル基、⑤ $C_{6-14}$   
アリール基または⑥ $C_{7-16}$  アラルキル基；
- (D) (a) A a 群から選ばれる置換基、
- (b) B a 群から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい① $C_{1-6}$  アル  
キル基、② $C_{2-6}$  アルケニル基、③ $C_{2-6}$  アルキニル基、④ $C_{3-6}$  シクロアルキ

ル基、⑤C<sub>6-14</sub>アリール基または⑥C<sub>7-16</sub>アラルキル基、

(c) オキシ基および

- (d) チオキシ基からなる群から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい、炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から成る群から選ばれる1ないし4個のヘテロ原子を含む5ないし10員の複素環基；または

(E) C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル基を；

R<sup>b</sup>は水素原子またはC<sub>1-6</sub>アルキル基を示す] または

- (iii) B a群から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい①C<sub>1-6</sub>アルキル基、②C<sub>2-6</sub>アルケニル基、③C<sub>2-6</sub>アルキニル基、④C<sub>3-6</sub>シクロアルキル基、⑤C<sub>6-14</sub>アリール基または⑥C<sub>7-16</sub>アラルキル基を；

R<sup>2</sup>およびR<sup>4</sup>がそれぞれ(i)水素原子、(ii)B a群から成る群から選ばれる置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基または(iii)B a群から成る群から選ばれる置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキルカルボニル基を示し；

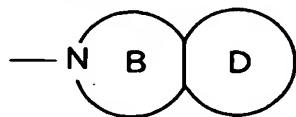
R<sup>1</sup>とR<sup>2</sup>またはR<sup>3</sup>とR<sup>4</sup>が隣接する窒素原子と共に

- 15 (i) 式



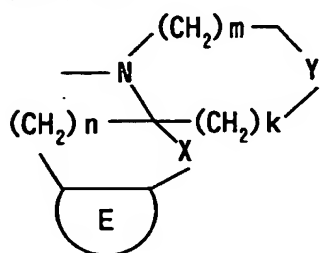
- (式中、A環はヒドロキシまたはオキシで置換されていてもよい4ないし8員環を、Vは式  $>O$ 、 $>C=O$ 、 $>C(W)-W^a$ または $>N-W$ で表わされる基 (Wは(a)水素原子、(b)B a群から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい①C<sub>1-6</sub>アルキル基、②C<sub>2-6</sub>アルケニル基、③C<sub>2-6</sub>アルキニル基、④C<sub>3-6</sub>シクロアルキル基、⑤C<sub>6-14</sub>アリール基または⑥C<sub>7-16</sub>アラルキル基または(c)A a群から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい、炭素原子以外に窒素、酸素および硫黄から選ばれた1ないし4個のヘテロ原子を含む5ないし10員複素環基を、W<sup>a</sup>は水素原子、ヒドロキシ基またはC<sub>1-6</sub>アルキル基を示す)、

- (ii) 式



(式中、B環は1または2個のオキソ基または1ないし5個の $C_{1-6}$ アルキル基で置換されていてもよい単環性または2環性の4ないし12員環を、D環はA a群から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい4ないし12員芳香環を示す) または

5 (iii) 式



(式中、E環はA a群から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい4ないし12員芳香環を；

Xは $-CH_2-$ 、 $-CO-$ または $-CH(OH)-$ を；

- 10 Yは $-CH_2-$ 、 $-O-$ または $-NW^b-$  ( $W^b$ は(a)水素原子または(b)B a群から選ばれる置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基を；

kおよびmはそれぞれ0ないし4の整数を、かつ $k+m$ は1ないし4の整数を；

nは1ないし3の整数を示す) で表される基を示す請求項1記載の剤。

- 15 3.  $Ar^1$  および  $Ar^2$  がそれぞれ

(a)ハロゲン原子、

(b) $C_{1-3}$ アルキレンジオキシ基、

(c)ニトロ基、

(d)シアノ基、

- 20 (e)ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、

(f)ハロゲン化されていてもよい $C_{3-6}$ シクロアルキル基、

(g)ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基、

(h)ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキルチオ基、

(i)ヒドロキシ基、

- 25 (j)アミノ基、

(k)モノ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ基、

- (l) ジーC<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基、
  - (m) C<sub>1-6</sub>アルキル-カルボニルアミノ基、
  - (n) ホルミル基、
  - (o) C<sub>1-6</sub>アルキル-カルボニル基、
  - 5 (p) C<sub>1-6</sub>アルキル-カルボニルオキシ基、
  - (q) カルボキシル基、
  - (r) C<sub>1-6</sub>アルコキシ-カルボニル基、
  - (s) カルバモイル基、
  - (t) モノ- C<sub>1-6</sub>アルキルカルバモイル基、
  - 10 (u) ジーC<sub>1-6</sub>アルキルカルバモイル基、
  - (v) スルホ基、
  - (w) C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニル基、
  - (x) C<sub>1-6</sub>アルキルスルフィニル基、
  - (y) 上記(a)ないし(x)から選ばれる1ないし4個の置換基を有していてもよい
  - 15 C<sub>6-10</sub>アリール基および
  - (z) 上記(a)ないし(x)から選ばれる1ないし4個の置換基を有していてもよい
  - C<sub>6-10</sub>アリールオキシ基から成る群(A群)から選ばれる置換基を1ないし5
  - 個有していてもよい (i) C<sub>6-14</sub>アリール基または (ii) 炭素原子以外に窒素
  - 原子、硫黄原子および酸素原子から成る群から選ばれる1ないし4個のヘテロ
  - 20 原子を含む5ないし14員の単環性または縮合芳香族複素環基を、
- PおよびQがそれぞれ炭素鎖中にエーテル状酸素または硫黄を含んでいてもよくオキシ基またはチオキシ基で置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>脂肪族炭化水素基を、
- R<sup>1</sup>およびR<sup>3</sup>がそれぞれ(i)水素原子、(ii)-CO-R<sup>a</sup>、-CONR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-SO-R<sup>a</sup>、-SO<sub>2</sub>-R<sup>a</sup>、-CONR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-COO-R<sup>a</sup>、-(C=S)O-R<sup>a</sup>または-(C=S)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>で表わされるアシル基(式中、R<sup>a</sup>は(a)水素原子、(b)カルボキシル基、
- (c) (a)ハロゲン原子、
  - (b) C<sub>1-3</sub>アルキレンジオキシ基、



- (c) ニトロ基、
- (d) シアノ基、
- (e) ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基、
- (f) ハロゲン化されていてもよい  $C_{3-6}$  シクロアルキル基、
- 5 (g) ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルコキシ基、
- (h) ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキルチオ基、
- (i) ヒドロキシ基、
- (j) アミノ基、
- (k) モノ- $C_{1-6}$  アルキルアミノ基、
- 10 (l) ジ- $C_{1-6}$  アルキルアミノ基、
- (m)  $C_{1-6}$  アルキル-カルボニルアミノ基、
- (n) ホルミル基、
- (o)  $C_{1-6}$  アルキル-カルボニル基、
- (p)  $C_{1-6}$  アルキル-カルボニルオキシ基、
- 15 (q) カルボキシル基、
- (r)  $C_{1-6}$  アルコキシ-カルボニル基、
- (s) カルバモイル基、
- (t) モノ- $C_{1-6}$  アルキルカルバモイル基、
- (u) ジ- $C_{1-6}$  アルキルカルバモイル基、
- 20 (v) スルホ基、
- (w)  $C_{1-6}$  アルキルスルホニル基、
- (x)  $C_{1-6}$  アルキルスルフィニル基、
- (y) 前記(a)ないし(x)から選ばれる1ないし4個の置換基を有していてもよい  $C_{6-10}$  アリール基、
- 25 (z) 前記(a)ないし(x)から選ばれる1ないし4個の置換基を有していてもよい  $C_{6-10}$  アリールオキシ基および
- (zz) 前記(a)ないし(x)から選ばれる1ないし4個の置換基を有していてもよい5ないし7員複素環基から成る群(B群)から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい① $C_{1-6}$  アルキル基、② $C_{2-6}$  アルケニル基、③ $C_{2-6}$  アルキ

ニル基、④C<sub>3-6</sub>シクロアルキル基、⑤C<sub>6-14</sub>アリール基または⑥C<sub>7-16</sub>アラ  
ルキル基、または

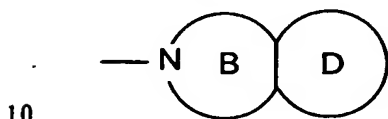
- (d) (a)ハロゲン原子、
- (b) C<sub>1-3</sub>アルキレンジオキシ基、
- 5 (c)ニトロ基、
- (d)シアノ基、
- (e) (aa)ハロゲン原子、(bb) C<sub>1-3</sub>アルキレンジオキシ基、(cc)ニトロ基、(dd)  
シアノ基、(ee)ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、(ff)ハロゲン  
化されていてもよいC<sub>3-6</sub>シクロアルキル基、(gg)ハロゲン化されていてもよ  
いC<sub>1-6</sub>アルコキシ基、(hh)ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキルチ  
10 オ基、(ii)ヒドロキシ基、(jj)アミノ基、(kk)モノ-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基  
、(ll)ジ-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基、(mm) C<sub>1-6</sub>アルキル-カルボニルアミノ基  
、(nn)ホルミル基、(oo) C<sub>1-6</sub>アルキル-カルボニル基、(pp) C<sub>1-6</sub>アルキル-  
カルボニルオキシ基、(qq)カルボキシ基、(rr) C<sub>1-6</sub>アルコキシ-カルボニ  
15 ル基、(ss)カルバモイル基、(tt)モノ-C<sub>1-6</sub>アルキルカルバモイル基、(uu)  
ジ-C<sub>1-6</sub>アルキルカルバモイル基、(vv)スルホ基、(ww) C<sub>1-6</sub>アルキルスルホ  
ニル基、(xx) C<sub>1-6</sub>アルキルスルフィニル基、(yy)前記(aa)ないし(xx)から選  
ばれる1ないし4個の置換基を有していてもよいC<sub>6-10</sub>アリール基、(zz)前記  
(aa)ないし(xx)から選ばれる1ないし4個の置換基を有していてもよいC<sub>6-1</sub>  
20 <sub>0</sub>アリールオキシ基および(zzz)前記(aa)ないし(xx)から選ばれる1ないし4個  
の置換基を有していてもよい5ないし7員複素環基から成る群から選ばれる置  
換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、
- (f)ハロゲン化されていてもよいC<sub>3-6</sub>シクロアルキル基、
- (g)ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシ基、
- 25 (h)ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキルチオ基、
- (i)ヒドロキシ基、
- (j)アミノ基、
- (k)モノ-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基、
- (l)ジ-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基、

- (m) ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル-カルボニルアミノ基、  
 (n) ホルミル基、  
 (o)  $C_{1-6}$  アルキル-カルボニル基、  
 (p)  $C_{1-6}$  アルキル-カルボニルオキシ基、  
 5 (q) カルボキシ基、  
 (r)  $C_{1-6}$  アルコキシ-カルボニル基、  
 (s) カルバモイル基、  
 (t) モノ- $C_{1-6}$  アルキルカルバモイル基、  
 (u) ジ- $C_{1-6}$  アルキルカルバモイル基、  
 10 (v) スルホ基、  
 (w)  $C_{1-6}$  アルキルスルホニル基、  
 (x)  $C_{1-6}$  アルキルスルフィニル基、  
 (y) 前記(a)ないし(x)から選ばれる1ないし4個の置換基を有していてもよい  
 $C_{6-10}$  アリール基および  
 15 (z) 前記(a)ないし(x)から選ばれる1ないし4個の置換基を有していてもよい  
 $C_{6-10}$  アリールオキシ基から成る群(C群)から選ばれる置換基を1ないし5  
 個有していてもよい、炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から  
 成る群から選ばれる1ないし4個のヘテロ原子を含む5ないし10員複素環基  
 を、 $R^b$ は水素原子または $C_{1-6}$  アルキル基を示す) または  
 20 (iii) B群から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい① $C_{1-6}$  アル  
 キル基、② $C_{2-6}$  アルケニル基、③ $C_{2-6}$  アルキニル基、④ $C_{3-6}$  シクロアルキ  
 ル基、⑤ $C_{6-14}$  アリール基または⑥ $C_{7-16}$  アラルキル基を、  
 $R^2$  および  $R^4$  がそれぞれ(i)水素原子、(ii) B群から成る群から選ばれる置  
 換基を有していてもよい $C_{1-6}$  アルキル基または(iii) B群から成る群から選  
 25 ばれる置換基を有していてもよい $C_{1-6}$  アルキル-カルボニル基を示し、  
 $R^1$  と  $R^2$  または  $R^3$  と  $R^4$  が隣接する窒素原子と共に  
 (i) 式



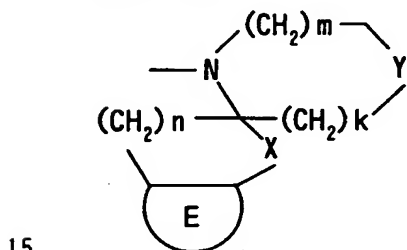
(式中、A環はヒドロキシまたはオキソで置換されていてもよい4ないし8員環を、Vは式  $>O$ 、 $>C=O$ 、 $>C-(W)$   $W^a$ または $>N-W$ で表わされる基 (Wは(a)水素原子、(b)B群から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい① $C_{1-6}$ アルキル基、② $C_{2-6}$ アルケニル基、③ $C_{2-6}$ アルキニル基、  
5 ④ $C_{3-6}$ シクロアルキル基、⑤ $C_{6-14}$ アリール基または⑥ $C_{7-16}$ アラルキル基または(c)A群から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい、炭素原子以外に窒素、酸素および硫黄から選ばれた1ないし4個のヘテロ原子を含む5ないし10員複素環基を、 $W^a$ は水素原子またはヒドロキシ基を示す)、

(ii) 式



(式中、B環はオキソ基または1ないし5個の $C_{1-6}$ アルキル基で置換されていてもよい単環または2環性の4ないし12員環を、D環はA群から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい4ないし12員芳香環を示す) または

(iii) 式



(式中、E環はA群から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい5ないし10員芳香環を、

Xは $-CH_2-$ 、 $-CO-$ または $-CH(OH)-$ を、

Yは $-CH_2-$ 、 $-O-$ または $-NW^b-$  ( $W^b$ は(a)水素原子または(b)B群  
20 から選ばれる置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基を、

$k+m$ は1ないし4の整数を、 $n$ は1ないし3の整数を示す) で表される含窒素複素環基を示す請求項1記載の剤。

4.  $Ar^1$ および $Ar^2$ がそれぞれ(i)ハロゲン原子または $C_{1-6}$ アルコキシ基で置換されていてもよいフェニル基または(ii)炭素原子以外に窒素原子、酸素原子  
25 子および硫黄原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含む5または6員

の複素環基である請求項 1 記載の剤。

5. P および Q がそれぞれ  $C_{1-6}$  アルキレン基である請求項 1 記載の剤。

6. j が 0 である請求項 1 記載の剤。

7.  $R^1$  が (i) 5 ないし 6 員の含窒素複素環基を有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基、(ii) ニトロ、アミノまたは  $C_{1-6}$  アルコキシカルボニルを有していてもよい  $C_{7-16}$  アラルキル基または (iii)  $C_{1-6}$  アルコキシを有していてもよいベンゼン環と縮合したシクロヘキシル基を；

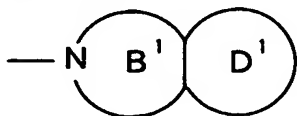
$R^2$  が (i) 水素原子、(ii)  $C_{1-6}$  アルキル基または (iii)  $C_{7-16}$  アラルキル基を示すか；あるいは、 $R^1$  と  $R^2$  が隣接する窒素原子と共に

10 (i) 式

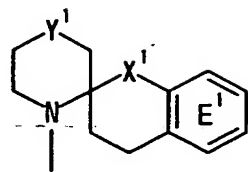


(式中、 $A^1$  環はヒドロキシまたはオキソで置換されていてもよい 4 ないし 8 員環を、 $V^1$  は式  $>O$ 、 $>C(W^1)-W^{a1}$  または  $>N-W^1$  ( $W^1$  は (a) 水素原子、(b) ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基および  
15 ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルコキシ基から成る群から選ばれる置換基をそれぞれ 1 ないし 2 個有していてもよい  $C_{6-14}$  アリール基、(c) 1 ないし 2 個の  $C_{6-10}$  アリール基を有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基または (d) ピリジル基を示し、 $W^{a1}$  は水素原子、ヒドロキシ基または  $C_{1-6}$  アルキル基を示す) で表わされる基を示す)、

20 (ii) 式

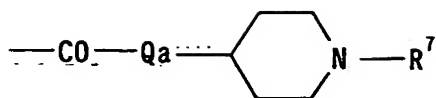


(式中、 $B^1$  環はオキソ基または 1 ないし 2 個の  $C_{1-6}$  アルキル基で置換されていてもよい単環性または 2 環性の 5 ないし 10 員環を、 $D^1$  環は  $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{1-6}$  アルコキシ基および  $C_{1-6}$  アルキルカルボニル基から成る群から選  
25 ばれる置換基を 1 ないし 2 個有していてもよいベンゼン環を示す) または  
(iii) 式



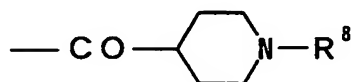
- (式中、E<sup>1</sup>環はC<sub>1</sub>－3アルキレンジオキシ基、ニトロ基、C<sub>1</sub>－<sub>6</sub>アルコキシ基、アミノ基、C<sub>1</sub>－<sub>6</sub>アルキル－カルボニルアミノ基およびC<sub>1</sub>－<sub>6</sub>アルコキシ－カルボニル基から成る群から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよい
- 5 ベンゼン環を、X<sup>1</sup>は－CH<sub>2</sub>－または－CO－を、Y<sup>1</sup>は－CH<sub>2</sub>－または－O－を示す) で表される含窒素複素環基を形成し、
- R<sup>3</sup>が(i)水素原子、
- (ii)式  $-\text{CO}-\text{R}^5$  (R<sup>5</sup>は(a)水素原子、(b)カルボキシル基、(c)C<sub>1</sub>－<sub>6</sub>アルキル基、(d)C<sub>1</sub>－<sub>6</sub>アルコキシを有していてもよく、ベンゼン環と縮合したC<sub>5</sub>－<sub>6</sub>シクロアルキル基または(e)ハロゲン原子、C<sub>6</sub>－<sub>10</sub>アリール基、C<sub>6</sub>－<sub>10</sub>アリール－カルボニルアミノ基からなる群から選ばれる1ないし2個の置換基を有していてもよい、炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から成る群から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含む5または6員の芳香族複素環基を示す) で表わされる基、
- 10 (iii)式  $-\text{CO}-\text{Alk}_0-\text{R}^6$  [Alk<sub>0</sub>はヒドロキシ基を有していてもよいC<sub>1</sub>－<sub>6</sub>アルキレン基を、R<sup>6</sup>は(a)ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1</sub>－<sub>6</sub>アルキル、ニトロ、C<sub>1</sub>－<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>－<sub>3</sub>アルキレンジオキシおよびC<sub>6</sub>－<sub>10</sub>アリール基からなる群から選ばれる1ないし2個の置換基を有していてもよいC<sub>6</sub>－<sub>14</sub>アリール基、(b)C<sub>6</sub>－<sub>10</sub>アリールオキシ基、(c)炭素原子以外
- 20 に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1ないし2個のヘテロ原子を含有する5ないし6員の芳香族複素環基、(d)C<sub>1</sub>－<sub>6</sub>アルキル－カルボニル基、(e)カルボキシル基、(f)C<sub>1</sub>－<sub>6</sub>アルコキシ－カルボニル基、(g)C<sub>1</sub>－<sub>6</sub>アルキルおよびC<sub>1</sub>－<sub>6</sub>アルキル－カルボニルから成る群から選ばれる置換基を1ないし2個有していてもよいアミノ基、(h)ヒドロキシを有していてもよい5ないし
- 25 7員の複素環基、(i)C<sub>7</sub>－<sub>16</sub>アラルキルオキシ基、(j)C<sub>6</sub>－<sub>10</sub>アリール－カルボニル基または(k)C<sub>1</sub>－<sub>6</sub>アルキル－カルボニルオキシ基を示す] で表わされる基

(iv)式



(Qaは式 $\text{---(CH}_2\text{)}_s\text{---}$ (sは1ないし3の整数を示す)または $\text{---(CH}_2\text{)}_t\text{---CH=}$ (tは0ないし2の整数を示す)で表わされる基を、R<sup>7</sup>は水素原子またはC<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル基を示す)で表わされる基、

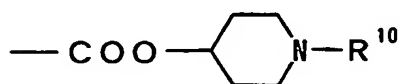
(v)式



(R<sup>8</sup>は(a)水素原子、(b)C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル、モノホリノおよびモノー又はジ-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノから成る群から選ばれる置換基を有しているてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、(c)C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル基、(d)式 $\text{---CO---R}^d$ (R<sup>d</sup>はハロゲン原子を有しているてもよいC<sub>6-10</sub>アリール基または炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1ないし2個のヘテロ原子を含有する5ないし6員の複素環基を示す)で表わされる基、(e)式 $\text{---CO---(CH}_2\text{)}_{r^1}\text{---R}^e$ (r<sup>1</sup>は1ないし3の整数を、R<sup>e</sup>はC<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル基または炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1ないし2個のヘテロ原子を含有する5ないし6員の複素環基を示す)で表わされる基または(f) $\text{---CONH---R}^f$ (R<sup>f</sup>はC<sub>1-6</sub>アルキル基またはC<sub>6-14</sub>アリール基を示す)を示す)で表わされる基、

(vi)式 $\text{---COOR}^9$ (R<sup>9</sup>はハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基を示す)で表わされる基、

(vii)式

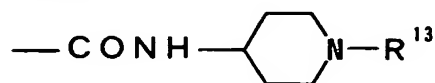


(R<sup>10</sup>は水素原子、C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル基、モノ又はジ-C<sub>1-6</sub>アルキルカルバモイル基、ハロゲン化されていてもよいニコチノイル基またはハロゲン化されていてもよいイソニコチノイル基を示す)で表わされる基、

(viii)式 $\text{---CONR}^{11}\text{---R}^{12}$ (R<sup>11</sup>は水素原子またはC<sub>1-6</sub>アルキル基を、R<sup>12</sup>は(a)ヒドロキシ、(b)アミノ、(c)モノー又はジ-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ

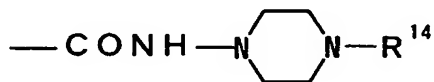
、(d)  $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル、(e)  $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル、(f)  $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルオキシ、(g) スルファモイルおよび(h) オキソ化されていてもよい5ないし7員の複素環基、および(i)  $C_{6-14}$ アリール基から成る群から選ばれる置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基を示す) で表わされる基、

(ix) 式



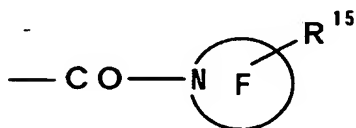
( $R^{13}$ は(a)水素原子、(b)ヒドロキシおよび $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニルから成る群から選ばれる置換基を有してもよい $C_{1-6}$ アルキル基、(c)  $C_{7-16}$ アラルキル基、(d)ハロゲン原子および $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニルから成る群から選ばれる置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル基または(e)  $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニルを有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイル基を示す) で表わされる基、

(x) 式



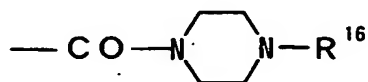
( $R^{14}$ は $C_{1-6}$ アルキル基または $C_{7-16}$ アラルキル基を示す) で表わされる基、

(xi) 式



(F環はベンゼン環と縮合していてもよい5ないし7員の非芳香族複素環基を、 $R^{15}$ は水素原子、 $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニルアミノ基またはハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルアミノ基を示す) で表わされる基、

(xii) 式





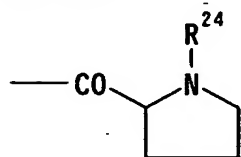
(R<sup>16</sup>は(a)ヒドロキシおよびC<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニルから成る群から  
 選ばれる置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、(b)ホルミル基、(c)C<sub>1-6</sub>  
 アルコキシカルボニル基または(d)炭素原子以外に窒素原子、酸素原子およ  
 び硫黄原子から成る群から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を有する5ない  
 5 し6員の複素環カルボニル基を示す)で表わされる基、

(xiii)式  $-\text{SO}_2-\text{R}^{17}$  (R<sup>17</sup>は(i)5ないし6員の複素環基を有していても  
 よいC<sub>1-6</sub>アルキル基、(ii)C<sub>2-6</sub>アルケニル基または(iii)C<sub>1-6</sub>アルキルを  
 有していてもよいC<sub>6-14</sub>アリール基を示す)で表わされる基、

(xiv) 1ないし3個のハロゲン原子またはC<sub>1-6</sub>アルコキシ基を有していても  
 10 よいC<sub>7-16</sub>アラルキル基、

(xv) 炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から成る群から選ば  
 れる1ないし3個のヘテロ原子を含む5または6員の複素環基で置換されたC  
 1-6アルキル基、

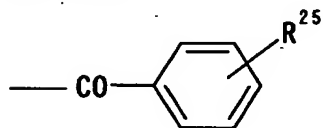
(xvi)式



15

[R<sup>24</sup>は水素原子またはC<sub>7-16</sub>アラルキルオキシカルボニル基を示す]で  
 表される基；

(xvii)式



20 [R<sup>25</sup>は水素原子、C<sub>6-10</sub>アリール基、C<sub>7-16</sub>アラルキルオキシ基、C<sub>6-10</sub>  
 0アリールオキシ基、ハロゲン原子、C<sub>6-10</sub>アリールカルボニルアミノ基ま  
 たはC<sub>6-10</sub>アリールカルバモイル基を示す]で表される基；

(xviii)式  $-\text{CO}-\text{Alk}-\text{NR}^{27}-\text{CO}-\text{Alk}_2-\text{O}-\text{Alk}_3-\text{R}^{28}$

25 [Alkは置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキレン基を；R<sup>27</sup>は水素原  
 子またはC<sub>1-6</sub>アルキル基を；Alk<sub>2</sub>およびAlk<sub>3</sub>は、同一または異なって

、結合手または置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキレン基を； $R^{28}$ は置換基を有していてもよい $C_{6-10}$ アリール基または水素原子を示す]で表される基；

(xix)式  $-\text{CO}-\text{Alk}_2-\text{NR}^{27}-\text{CO}-\text{Alk}_3-\text{R}^{29}$

- 5 [Alk<sub>2</sub>、Alk<sub>3</sub>および $R^{27}$ は前記と同意義を； $R^{29}$ は置換基をそれぞれ有していてもよい① $C_{6-10}$ アリール基または②炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から成る群から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含む5ないし10員の芳香族複素環基を示す]で表される基；

(xx)式  $-\text{CO}-\text{Alk}-\text{NR}^{27}-\text{CO}-\text{Alk}_2-\text{NR}^{30}-\text{Alk}_3-\text{R}^{31}$   
10

[Alk、 $R^{27}$ 、Alk<sub>2</sub>、Alk<sub>3</sub>は前記と同意義を； $R^{30}$ は水素原子、 $C_{1-6}$ アルキル基またはハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル基を； $R^{31}$ は置換基を有していてもよい $C_{6-10}$ アリール基を示す]で表される基；

15 (xxi)式  $-\text{CO}-\text{Alk}-\text{NR}^{27}-\text{CO}-\text{Alk}_2-\text{NR}^{32}-\text{CO}-\text{O}-\text{Alk}_3-\text{R}^{31}$

[Alk、 $R^{27}$ 、Alk<sub>2</sub>、Alk<sub>3</sub>および $R^{31}$ 前記と同意義を； $R^{32}$ は前記 $R^{27}$ と同意義を示す]で表される基；

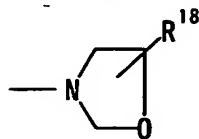
(xxii)式  $-\text{CO}-\text{Alk}-\text{CO}-\text{NR}^{27}-\text{Alk}_2-\text{R}^{31}$

- 20 [Alk、 $R^{27}$ 、Alk<sub>2</sub>および $R^{31}$ は前記と同意義を示す]で表される基；または

(xxiii)式  $-\text{CO}-\text{Alk}-\text{O}-\text{CO}-\text{O}-\text{Alk}_2-\text{R}^{31}$

[Alk、Alk<sub>2</sub>および $R^{31}$ は前記と同意義を示す]で表される基を示し； $R^4$ が水素原子または $C_{1-6}$ アルキル基を示し；

- 25 あるいは $R^3$ と $R^4$ は隣接する窒素原子と共に式



( $R^{18}$ はハロゲン原子、オキシ基、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基またはハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基を示す)で表わさ

れる基を形成してもよい請求項1記載の剤。

8.  $R^1$  が(i) 5ないし6員の含窒素複素環基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、(ii) ニトロ、アミノまたは $C_{1-6}$ アルコキシカルボニルを有していてもよい $C_{7-16}$ アラルキル基または(iii)  $C_{1-6}$ アルコキシを有していてもよいベンゼン環と縮合したシクロヘキシル基を、

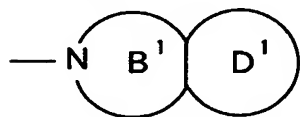
$R^2$  が(i) 水素原子、(ii)  $C_{1-6}$ アルキル基または(iii)  $C_{7-16}$ アラルキル基を示すか、あるいは、 $R^1$  が $R^2$  が隣接する窒素原子と共に

(i) 式



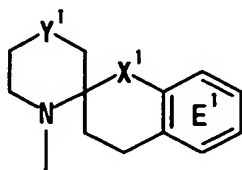
- 10 (式中、 $A^1$  環はヒドロキシまたはオキソで置換されていてもよい4ないし8員環を、 $V^1$  は式  $>O$ 、 $>C-(W^1)W^{a1}$  または  $>N-W^1$  ( $W^1$  は(a)水素原子、(b)ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基および $C_{1-6}$ アルコキシ基から成る群から選ばれる置換基を1ないし2個有していてもよい $C_{6-14}$ アリール基または(c)1ないし2個の $C_{6-10}$ アリール基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基を示し、 $W^{a1}$  は水素原子またはヒドロキシ基を示す) で表わされる基を示す)、
- 15

(ii) 式



- (式中、 $B^1$  環はオキソ基または1ないし2個の $C_{1-6}$ アルキル基で置換されていてもよい単環または2環性の5ないし10員環を、 $D^1$  環は $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基および $C_{1-6}$ アルキルカルボニル基から成る群から選ばれる置換基を1ないし2個有していてもよいベンゼン環を示す) または
- 20

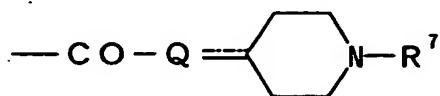
(iii) 式



- 25 (式中、 $E^1$  環は $C_{1-3}$ アルキレンジオキシ基、ニトロ基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基

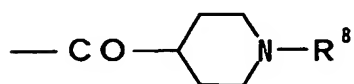
、アミノ基、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルアミノ基および $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル基から成る群から選ばれる置換基を1ないし2個有していてもよいベンゼン環を、 $X^1$ は $-CH_2-$ または $-CO-$ を、 $Y^1$ は $-CH_2-$ または $-O-$ を示す)で表される含窒素複素環基を形成し、

- 5  $R^3$ が(i)水素原子、(ii)式  $-CO-R^5$  ( $R^5$ は(a)水素原子、(b)カルボキシル基、(c) $C_{1-6}$ アルキル基、(d)アルコキシを有していてもよく、ベンゼン環と縮合した $C_{5-7}$ シクロアルキル基または(e)炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から成る群から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含む5または6員の芳香族複素環基を示す)で表わされる基、
- 10 (iii)式  $-CO-(CH_2)_{r^1}-R^6$  ( $r^1$ は1ないし3の整数を、 $R^6$ は(a)ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル、ニトロ、 $C_{1-6}$ アルコキシおよび $C_{1-3}$ アルキレンジオキシからなる群から選ばれる1ないし2個の置換基を有していてもよい $C_{6-14}$ アリール基、(b) $C_{6-14}$ アリールオキシ基、(c)炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1ない
- 15 し2個のヘテロ原子を含有する5ないし6員の芳香族複素環基、(d) $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル基、(e)カルボキシル基、(f) $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル基、(g) $C_{1-6}$ アルキルおよび $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルから成る群から選ばれる置換基を1ないし2個有していてもよいアミノ基または(h)ヒドロキシを有していてもよい5ないし6員の環状アミノ基を示す)で表わされる基、
- 20 (iv)式



( $Q$ は式 $-(CH_2)_s-$  ( $s$ は1ないし3の整数を示す) または $-(CH_2)_t-CH=$  ( $t$ は0ないし2の整数を示す) で表わされる基を、 $R^7$ は水素原子または $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル基を示す)で表わされる基、

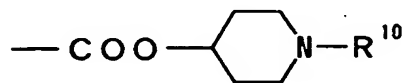
- 25 (v)式



( $R^8$ は(a)水素原子、(b) $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル、モルホリノおよびモ

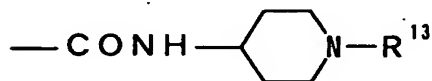
- ノー又はジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノから成る群から選ばれる置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、(c) $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル基、(d)式  $-CO-R^d$  ( $R^d$ はハロゲン原子を有していてもよい $C_{6-14}$ アリール基または炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1ないし2個のヘテロ原子を含有する5ないし6員の複素環基を示す) で表わされる基、
- 5 (e)式  $-CO-(CH_2)_{r^1}-R^e$  ( $r^1$ は1ないし3の整数を、 $R^e$ は $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル基または炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1ないし2個のヘテロ原子を含有する5ないし6員の複素環基を示す) で表わされる基または(f) $-CONH-R^f$  ( $R^f$ は $C_{1-6}$ アルキル
- 10 基または $C_{6-14}$ アリール基を示す) を示す) で表わされる基、
- (vi)式  $-COOR^g$  ( $R^g$ はハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基を示す) で表わされる基、

(vii)式



- 15 ( $R^{10}$ は水素原子、 $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル基、モノ又はジ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイル基、ハロゲン化されていてもよいニコチノイル基またはハロゲン化されていてもよいイソニコチノイル基を示す) で表わされる基、
- (viii)式  $-CONR^{11}-R^{12}$  ( $R^{11}$ は水素原子または $C_{1-6}$ アルキル基を、 $R^{12}$ は(a)ヒドロキシ、(b)アミノ、(c)モノ-又はジ- $C_{1-6}$ アルキル-アミノ、
- 20 (d) $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル、(e) $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル、(f) $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルオキシ、(g)スルファモイルおよび(f)オキシ化されていてもよい5ないし6員の環状アミンから成る群から選ばれる置換基を有していてもよい、 $C_{1-6}$ アルキル基を示す) で表わされる基、

(ix)式

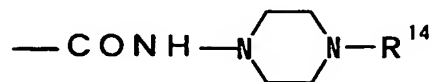


25

( $R^{13}$ は(a)水素原子、(b)ヒドロキシおよび $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニルから成る群から選ばれる置換基を有してもよい $C_{1-6}$ アルキル基、(c) $C_{7-16}$ アルキル基、(d)ハロゲンおよび $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニルから成る群から選

ばれる置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル基または(e)  $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニルを有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイル基を示す) で表わされる基、

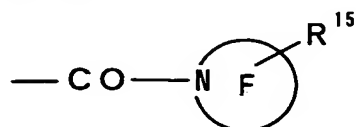
(x) 式



5

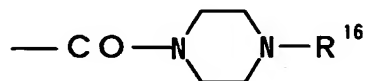
( $R^{14}$ は $C_{1-6}$ アルキル基または $C_{7-16}$ アラルキル基を示す) で表わされる基、

(xi) 式



10 (F環はベンゼン環と縮合していてもよい5ないし7員の環状アミノ基を、 $R^{15}$ は水素原子、 $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニルアミノ基またはハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルアミノ基を示す) で表わされる基、

(xii) 式



15 ( $R^{16}$ は(a)ヒドロキシおよび $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニルから成る群から選ばれる置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、(b)ホルミル基、(c)  $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル基または(d)炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から成る群から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を有する5ないし6員の複素環-カルボニル基を示す) で表わされる基、

20 (xiii) 式  $\text{---SO}_2\text{---R}^{17}$  ( $R^{17}$ は(i) 5ないし6員の含窒素環基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、(ii)  $C_{2-6}$ アルケニル基または(iii)  $C_{1-6}$ アルキルを有していてもよい $C_{6-14}$ アリール基を示す) で表わされる基、

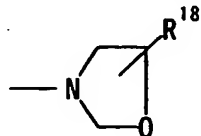
(xiv) 1ないし3個のハロゲン原子を有していてもよい $C_{7-16}$ アラルキル基、または

25 (xv) 炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から成る群から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含む5または6員の複素環基で置換されてい

る  $C_{1-6}$  アルキル基を示し、

$R^4$  が水素原子または  $C_{1-6}$  アルキル基を示し、

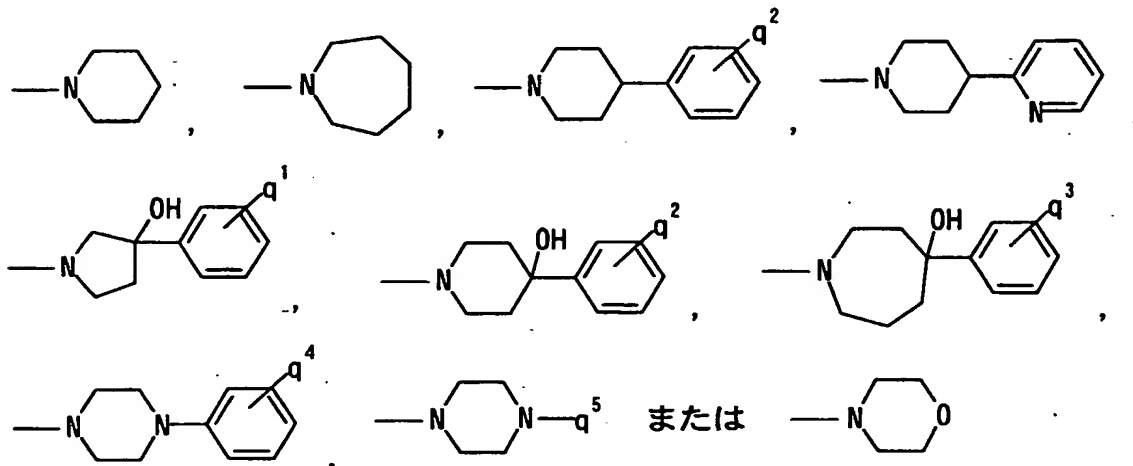
あるいは  $R^3$  と  $R^4$  は隣接する窒素原子と共に式



- 5 (  $R^{18}$  はハロゲン原子、オキシ基、ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基またはハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルコキシ基を示す) で表わされる基を形成してもよい請求項 1 記載の剤。

9.  $R^1$  が  $R^2$  が隣接する窒素原子と共に

(i) 式

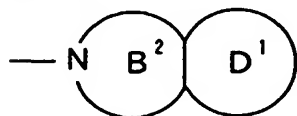


10

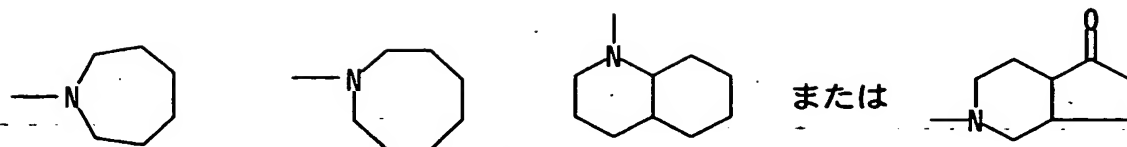
(式中、 $q^1$  は水素原子またはハロゲン原子を、 $q^2$  は水素原子、ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基または  $C_{1-6}$  アルコキシ基を、 $q^3$  は水素原子またはハロゲン原子を、 $q^4$  は水素原子、ハロゲン原子または  $C_{1-6}$  アルコキシ基を、 $q^5$  は水素原子または 1 ないし 2 個の  $C_{6-10}$  アリール基を

- 15 有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基を示す)、

(ii) 式

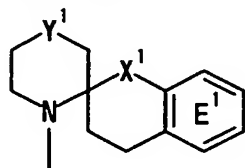


(式中、 $B^2$  環は式



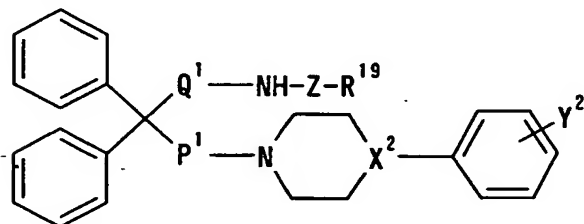
で表わされる環を、 $D^1$ 環は $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基および $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル基から成る群から選ばれる置換基を1ないし2個有している(よいベンゼン環を示す) または

5 (iii) 式



(式中、 $E^1$ 環は $C_{1-3}$ アルキレンジオキシ基、ニトロ基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、アミノ基、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルアミノ基および $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル基から成る群から選ばれる置換基を1ないし2個有している(よいベンゼン環を、 $X^1$ は $-CH_2-$ または $-CO-$ を、 $Y^1$ は $-CH_2-$ または $-O-$ を示す) で表される含窒素複素環基を形成する請求項1記載の剤。

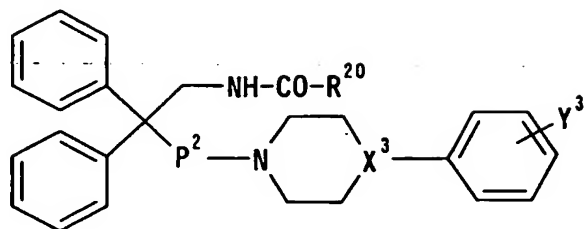
10 10. 化合物が式



(式中、 $R^{19}$ は(i)水素原子、(ii)カルボキシル、(iii)  $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル基、(iv)カルボキシル、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル、 $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル、 $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニルアミノおよび $C_{7-16}$ アルキルオキシ-カルボニルアミノから成る群から選ばれる置換基を有している(よい $C_{1-6}$ アルキル基、(v)モノー又はジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ基または(iv)  $C_{6-14}$ アリールオキシ基を； $P^1$ は $C_{1-3}$ アルキレン基を； $Q^1$ は $C_{1-3}$ アルキレン基を； $X^2$ はCH、 $C-OH$ またはNを； $Y^2$ は水素原子、ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基または $C_{1-6}$ アルコキシ基を；ZはC、O、Sまたは $SO_2$ を示す) で表わされる化合物である請求項1記載の剤。

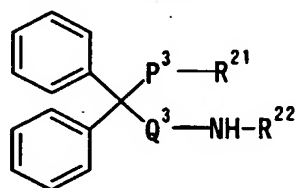


## 1 1. 化合物が式

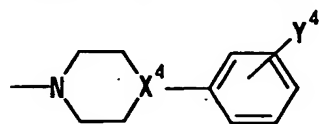


- 〔式中、 $R^{20}$ は(i)水素原子または(ii) $C_{1-6}$ アルコキシカルボニルアミノおよび $C_{7-16}$ アラルキルオキシカルボニルアミノから成る群から選ばれる置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基を； $P^2$ は $C_{1-3}$ アルキレン基を； $X^3$ はCH、C-OHまたはNを； $Y^3$ は水素原子、ハロゲン原子または $C_{1-6}$ アルコキシ基を示す〕で表わされる化合物である請求項1記載の剤。

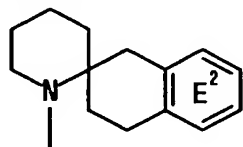
## 1 2. 化合物が式



- 〔式中、 $R^{21}$ は(i)式



- (式中、 $X^4$ はCHまたはNを、 $Y^4$ は水素原子、ハロゲン原子または $C_{1-6}$ アルコキシ基を示す) または(ii)式



- (式中、 $E^2$ 環は1ないし3個の $C_{1-6}$ アルコキシを有していてもよいベンゼン環を示す) で表される含窒素複素環基を、  
 $R^{22}$ は(i)水素原子、(ii) $C_{7-16}$ アラルキル基、(iii)ホルミル基、(iv) $C_{1-6}$ アルキルカルボニル基、(v) $C_{1-6}$ アルキルを有していてもよい $C_{6-14}$ アリールカルボニル基または(vi)1ないし4個の $C_{1-6}$ アルキルを有していてもよい $C_{6-14}$ アリールスルホニル基を； $P^3$ は $C_{1-3}$ アルキレン基を； $Q^3$ は $C_{1-}$

3 アルキレン基を示す] で表わされる化合物である請求項1記載の剤。

1 3. 化合物が

1 - (5 - アミノ - 4, 4 - ジフェニルペンチル) - 4 - フェニルピペリジンまたはその塩、

- 5     3, 4 - ジヒドロ - 6 - メトキシ - 1' - (5 - アミノ - 4, 4 - ジフェニルペンチル) スピロ [ナフタレン - 2 (1H), 2' - ピペリジン] またはその塩、

1 - [5 - アミノ - 4 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - フェニルペンチル] - 4 - フェニルピペリジンまたはその塩、

- 10     1 - [5 - アミノ - 4, 4 - ビス (4 - クロロフェニル) ペンチル] - 4 - (4 - フルオロフェニル) ピペラジンまたはその塩、

3, 4 - ジヒドロ - 6 - メトキシ - 1' - (6 - アミノ - 4, 4 - ジフェニルヘキシル) スピロ [ナフタレン - 2 (1H), 2' - ピペリジン] またはその塩、

- 15     3, 4 - ジヒドロ - 6, 7 - ジメトキシ - 1' - (7 - アミノ - 4, 4 - ジフェニルヘプチル) スピロ [ナフタレン - 2 (1H), 2' - ピペリジン] またはその塩、

4, 4 - ジフェニル - 5 - ホルミルアミノ - 1 - (4 - フェニルピペリジノ) ペンタンまたはその塩、

- 20     1 - [4 - (4 - フルオロフェニル) ピペラジン - 1 - イル] - 5 - ホルミルアミノ - 4, 4 - ジフェニルペンタンまたはその塩、

4, 4 - ジフェニル - 1 - (4 - フェニルピペラジン - 1 - イル) - 5 - (トシルアミノ) ペンタンまたはその塩、

- 25     4, 4 - ジフェニル - 1 - [4 - (2 - メトキシフェニル) ピペラジン - 1 - イル] - 5 - (トシルアミノ) ペンタンまたはその塩、

4 - (4 - クロロフェニル) - 5 - ホルミルアミノ - 4 - フェニル - 1 - (4 - フェニルピペリジノ) ペンタンまたはその塩、

4 - (4 - クロロフェニル) - 5 - ホルミルアミノ - 4 - フェニル - 1 - (4 - フェニルピペラジン - 1 - イル) ペンタンまたはその塩、

4 - (4 - クロロフェニル) - 1 - [4 - (4 - フルオロフェニル) ピペラジン - 1 - イル] - 5 - ホルミルアミノ - 4 - フェニルペンタンまたはその塩

4 - (4 - クロロフェニル) - 1 - [4 - (ジフェニルメチル) ピペラジン - 1 - イル] - 5 - ホルミルアミノ - 4 - フェニルペンタンまたはその塩、

5 - ホルミルアミノ - 4 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - フェニル - 1 - (4 - フェニルピペリジノ) ペンタンまたはその塩、

4, 4 - ビス (4 - クロロフェニル) - 1 - [4 - (4 - フルオロフェニル) ピペラジン - 1 - イル] - 5 - (ホルミルアミノ) ペンタンまたはその塩、  
10 1 - [4 - (4 - フルオロフェニル) ピペラジン - 1 - イル] - 6 - ホルミルアミノ - 5, 5 - ジフェニルヘキサンまたはその塩、

1 - [4 - (4 - フルオロフェニル) ピペラジン - 1 - イル] - 6 - ホルミルアミノ - 4, 4 - ジフェニルヘキサンまたはその塩、

4, 4 - ジフェニル - 1 - (4 - フェニルピペリジノ) - 6 - (トシルアミノ) ヘキサンまたはその塩、  
15

5 - [4 - (4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシピペリジノ] - 1 - ホルミルアミノ - 2, 2 - ジフェニルペンタンまたはその塩、

5 - [4 - (4 - フルオロフェニル) ピペラジン - 1 - イル] - 1 - ホルミルアミノ - 2, 2 - ジフェニルペンタンまたはその塩、

20 1 - ホルミルアミノ - 5 - (4 - ヒドロキシ - 4 - フェニルピペリジノ) - 2, 2 - ジフェニルペンタンまたはその塩、

5 - [4 - (4 - トリフルオロメチルフェニル) - 4 - ヒドロキシピペリジノ] - 1 - ホルミルアミノ - 2, 2 - ジフェニルペンタンまたはその塩、

5 - [4 - [3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - ヒドロキシピペリジノ] - 1 - ホルミルアミノ - 2, 2 - ジフェニルペンタンまたはその塩、  
25

5 - [4 - (3, 5 - ジクロロフェニル) - 4 - ヒドロキシピペリジノ] - 1 - ホルミルアミノ - 2, 2 - ジフェニルペンタンまたはその塩、

5 - [4 - (4 - クロロフェニル) - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジ

- ン-1-イル] - 1-ホルミルアミノ-2, 2-ジフェニルペンタンまたはその塩、
- 1-ホルミルアミノ-2, 2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンタンまたはその塩、
- 5 5-[4-(4-クロロフェニル)ピペリジノ]-1-ホルミルアミノ-2, 2-ジフェニルペンタンまたはその塩、
- 7-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-1-ホルミルアミノ-4, 4-ジフェニルヘプタンまたはその塩、
- 5-[4-(4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-1-ホルミルアミノ-2, 2-ジフェニルペンタンまたはその塩、
- 10 1-ホルミルアミノ-5-[4-ヒドロキシ-4-(4-メトキシフェニル)ピペリジノ]-2, 2-ジフェニルペンタンまたはその塩、
- 1-ホルミルアミノ-5-[4-ヒドロキシ-4-(2-ピリジル)ピペリジノ]-2, 2-ジフェニルペンタンまたはその塩、
- 15 1-アセチルアミノ-5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2, 2-ジフェニルペンタンまたはその塩、
- 1-アセトアセチルアミノ-5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2, 2-ジフェニルペンタンまたはその塩、
- N-[5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2, 2-ジフェニルペンチル]スクシンアミド酸エチルまたはその塩、
- 20 N-[5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2, 2-ジフェニルペンチル]スクシンアミド酸またはその塩、
- 1-[5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2, 2-ジフェニルペンチル]-3-エチルウレアまたはその塩、
- 25 N-[5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2, 2-ジフェニルペンチル]メタンスルホンアミドまたはその塩、
- フェニル N-[5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2, 2-ジフェニルペンチル]カルバメートまたはその塩、
- 1-アセチルアミノ-5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシ

- ピペリジノ] - 2 - フェニル - 2 - (2 - ピリジル) ペンタンまたはその塩、  
N - [5 - [4 - (4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシピペリジノ] -  
2, 2 - ジフェニルペンチル] オキサミド酸エチルまたはその塩、  
N - [5 - [4 - (4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシピペリジノ] -  
5 2, 2 - ジフェニルペンチル] マロナミド酸エチルまたはその塩、  
N - [5 - [4 - (4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシピペリジノ] -  
2, 2 - ジフェニルペンチル] グルタミド酸エチルまたはその塩、  
ベンジル 2 - ((2, 2 - ジフェニル - 5 - (4 - フェニルピペリジノ) ペンチル) アミノ  
)-2-オキソエチルカルバメートまたはその塩、  
10 tert-ブチル 2 - ((2, 2 - ジフェニル - 5 - (4 - フェニルピペリジノ) ペンチル) アミ  
ノ)-2-オキソエチルカルバメートまたはその塩、  
4, 4 - ジフェニル - 7 - (4 - フェニルピペリジノ) ヘプチルアミンまたはその塩、  
N - (4, 4 - ジフェニル - 7 - (4 - フェニルピペリジノ) ヘプチル) - 4 - メチルベンゼン  
スルホンアミドまたはその塩、  
15 N - (4, 4 - ジフェニル - 7 - (4 - フェニルピペリジノ) ヘプチル) アセタミドまたは  
その塩、  
N - ベンジル - N - (4, 4 - ジフェニル - 7 - (4 - フェニルピペリジノ) ヘプチル) アミン  
またはその塩、  
N - (4, 4 - ジフェニル - 7 - (4 - フェニルピペリジノ) ヘプチル) - N - (3 - メトキシベ  
20 ンジル) アミンまたはその塩、  
N - (4, 4 - ジフェニル - 7 - (4 - フェニルピペリジノ) ヘプチル) - N - (2 - メトキシベ  
ンジル) アミンまたはその塩、  
N - (4, 4 - ジフェニル - 7 - (4 - フェニルピペリジノ) ヘプチル) - N - (2 - フルオロベ  
ンジル) アミンまたはその塩、  
25 N - (4, 4 - ジフェニル - 7 - (4 - フェニルピペリジノ) ヘプチル) - 2 - チオフェンカル  
ボキサミドまたはその塩、  
N - (4, 4 - ジフェニル - 7 - (4 - フェニルピペリジノ) ヘプチル) - 2 - フェニルアセタ  
ミドまたはその塩、  
N - (4, 4 - ジフェニル - 7 - (4 - フェニルピペリジノ) ヘプチル) - N - (2 - チエニルメ

チル)アミンまたはその塩、または

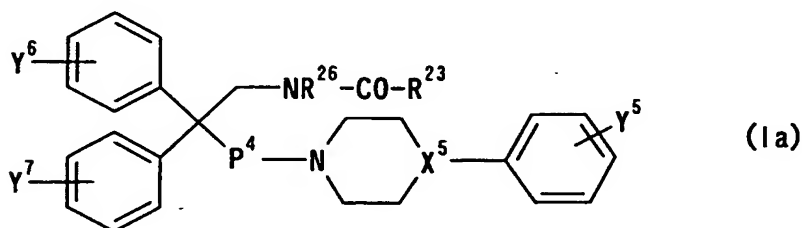
N-ベンジル-N-(4,4-ジフェニル-7-(4-フェニルピペリジノ)ヘプチル)-N-メチルアミンまたはその塩である請求項1記載の剤。

14. メラニン凝集ホルモンに起因する疾患の予防・治療剤である請求項1記載の剤。

15. 肥満症の予防・治療剤である請求項1記載の剤。

16. 摂食抑制剤である請求項1記載の剤。

17. 式



10 [式中、 $R^{23}$ はハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルコキシおよび $C_{1-6}$ アルキルから成る群から選ばれる置換基を有していてもよい $C_{7-16}$ アラルキルオキシカルボニルアミノを有する $C_{1-6}$ アルキル基を； $P^4$ は $C_{1-3}$ アルキレン基を； $X^5$ はH、 $C-OH$ またはNを； $Y^5$ は水素原子、ハロゲン原子または $C_{1-6}$ アルコキシ基を； $R^{26}$ は水素原子または $C_{1-6}$ アルキル基を； $Y^6$ および $Y^7$ は同一または異なる水素原子、ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基またはハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基を示す]で表わされる化合物またはその塩あるいはそのプロドラッグ。

18.  $R^{26}$ が水素原子である請求項17記載の化合物。

19. ベンジル 2-((2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)アミノ)-2-オキソエチルカルバメートまたはその塩、

4-クロロベンジル 2-((2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)アミノ)-2-オキソエチルカルバメートまたはその塩、

3-クロロベンジル 2-((2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)アミノ)-2-オキソエチルカルバメートまたはその塩、

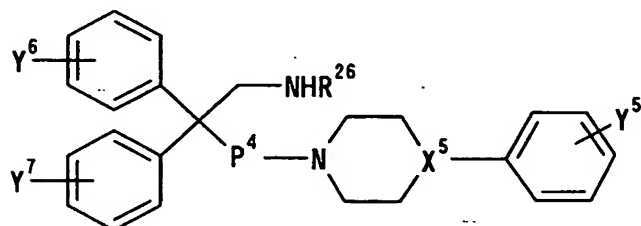
25. ベンジル 2-(N-(2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)-N-メチルアミノ)-2-オキソエチルカルバメートまたはその塩、

ベンジル 2-((5-(4-(3-フルオロフェニル)ピペリジノ)-2,2-ジフェニルペンチル)アミノ)-2-オキソエチルカルバメートまたはその塩、

ベンジル 2-((5-(4-(2-フルオロフェニル)ピペリジノ)-2,2-ジフェニルペンチル)アミノ)-2-オキソエチルカルバメートまたはその塩、

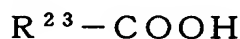
- 5 ベンジル 2-((5-(4-(2-メトキシフェニル)ピペリジノ)-2,2-ジフェニルペンチル)アミノ)-2-オキソエチルカルバメートまたはその塩、または  
3-クロロベンジル 2-((2,2-ビス(4-クロロフェニル)-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)アミノ)-2-オキソエチルカルバメートまたはその塩。

## 20. 式



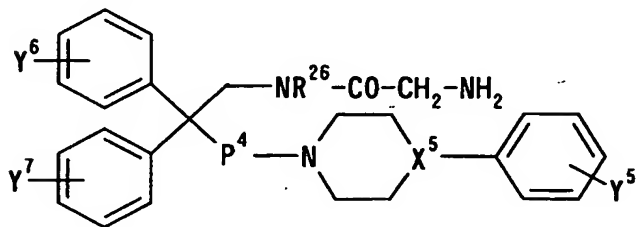
10

〔式中、各記号は請求項 17 記載と同意義を示す〕で表される化合物またはその塩と式



- 15 〔式中、 $R^{23}$ は請求項 17 記載と同意義を示す〕で表される有機酸の反応性誘導体とを反応させることを特徴とする請求項 17 記載の化合物の製造法。

## 21. 式



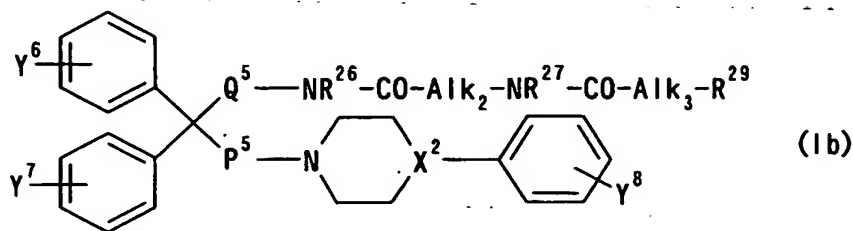
〔式中、各記号は請求項 17 記載と同意義を示す〕で表される化合物またはその塩と式



〔式中、 $R^{32}$ は $C_{7-16}$ アラルキルオキシカルボニル基を、Xは脱離基を示す〕で表される反応性誘導体とを反応させることを特徴とする請求項 17 記載の化合物の製造法。

22. 請求項17記載の化合物を含有してなる医薬。

23. 式



[式中、 $R^{26}$  および  $R^{27}$  は、同一または異なって、水素原子または  $C_{1-6}$  アルキル基を；  $Alk_2$  および  $Alk_3$  は、同一または異なって、結合手または置換基を有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキレン基を；  $R^{29}$  は置換基をそれぞれ有していてもよい①  $C_{6-10}$  アリール基または②炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から成る群から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含む5ないし10員の芳香族複素環基を；  $X^2$  は  $CH$ 、 $C-OH$  または  $N$  を；  $P^5$  および  $Q^5$  は同一または異なって  $C_{1-6}$  アルキレン基を；  $Y^6$ 、 $Y^7$  および  $Y^8$  は同一または異なって水素原子、ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基またはハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルコキシ基を示す] で表わされる化合物またはその塩あるいはそのプロドラッグ。

24.  $Alk_2$  および  $Alk_3$  が同一または異なって、結合手、またはハロゲン原子、ヒドロキシ、アミノおよび  $C_{6-10}$  アリールから成る群から選ばれる置換基を有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキレン基を；  $R^{29}$  はニトロ、ハロゲン原子、 $C_{1-6}$  アルキル、ヒドロキシ、 $C_{1-6}$  アルコキシおよび  $C_{6-10}$  アリールから成る群から選ばれる置換基を有していてもよい①  $C_{6-10}$  アリール基または②炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から成る群から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含む5ないし10員の芳香族複素環基である請求項23記載の化合物。

25.  $R^{29}$  が置換基を有していてもよいインドール-2-イルである請求23または24記載の化合物。

26.  $R^{29}$  がハロゲン原子、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  アルコキシおよびヒドロキシから選ばれる1または2個の置換基を有していてもよいインドール-2-イルである請求項23または24記載の化合物。



27. N-(2-((2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)アミノ)-2-オキソエチル)インドール-2-カルボキサミドまたはその塩、  
N-(2-((2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)アミノ)-2-オキソエチル)-1-メチルインドール-2-カルボキサミドまたはその塩、
- 5 5-クロロ-N-(2-((2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)アミノ)-2-オキソエチル)インドール-2-カルボキサミドまたはその塩、  
N-(2-((2,2-ビス(4-クロロフェニル)-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)アミノ)-2-オキソエチル)インドール-2-カルボキサミドまたはその塩、  
N-(2-((2,2-ビス(4-クロロフェニル)-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)ア
- 10 ミノ)-2-オキソエチル)-5-クロロインドール-2-カルボキサミドまたはその塩、  
N-(2-((2,2-ビス(4-クロロフェニル)-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)アミノ)-2-オキソエチル)-1-メチルインドール-2-カルボキサミドまたはその塩、  
N-(2-((2,2-ビス(4-クロロフェニル)-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)ア
- 15 ミノ)-2-オキソエチル)-5-フルオロインドール-2-カルボキサミドまたはその塩、  
N-(2-((2,2-ビス(4-クロロフェニル)-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)アミノ)-2-オキソエチル)-5-メトキシインドール-2-カルボキサミドまたはその塩、  
N-(2-((2,2-ビス(4-クロロフェニル)-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)ア
- 20 ミノ)-2-オキソエチル)-5-ヒドロキシインドール-2-カルボキサミドまたはその塩、  
N-(2-((5-(4-(2-フルオロフェニル)ピペリジノ)-2,2-ジフェニルペンチル)アミノ)-2-オキソエチル)インドール-2-カルボキサミドまたはその塩、  
N-(2-((5-(4-(2-フルオロフェニル)ピペリジノ)-2,2-ジフェニルペンチル)ア
- 25 ミノ)-2-オキソエチル)-1-メチルインドール-2-カルボキサミドまたはその塩、  
5-クロロ-N-(2-((5-(4-(2-フルオロフェニル)ピペリジノ)-2,2-ジフェニルペンチル)アミノ)-2-オキソエチル)-1-メチルインドール-2-カルボキサミドまたはその塩、  
5-クロロ-N-(2-((5-(4-(2-フルオロフェニル)ピペリジノ)-2,2-ジフェニルペ

ンチル)アミノ)-2-オキソエチル)インドール-2-カルボキサミドまたはその塩、  
N-(2-((2,2-ビス(4-クロロフェニル)-5-(4-(2-フルオロフェニル)ピペリジノ  
)ペンチル)アミノ)-2-オキソエチル)-5-フルオロインドール-2-カルボキサミ  
ドまたはその塩、

- 5 N-(2-((2,2-ビス(4-クロロフェニル)-5-(4-(2-フルオロフェニル)ピペリジノ  
)ペンチル)アミノ)-2-オキソエチル)-5-メトキシインドール-2-カルボキサミ  
ドまたはその塩、

N-(2-((2,2-ビス(4-クロロフェニル)-5-(4-(2-フルオロフェニル)ピペリジノ  
)ペンチル)アミノ)-2-オキソエチル)インドール-2-カルボキサミドまたはその

- 10 塩、

N-(2-((2,2-ビス(4-フルオロフェニル)-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)  
アミノ)-2-オキソエチル)インドール-2-カルボキサミドまたはその塩、

N-(2-((2,2-ビス(4-フルオロフェニル)-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)  
アミノ)-2-オキソエチル)-5-クロロインドール-2-カルボキサミドまたはその

- 15 塩、

N-(2-((2,2-ビス(4-フルオロフェニル)-5-(4-(2-メトキシフェニル)ピペリジ  
ノ)ペンチル)アミノ)-2-オキソエチル)インドール-2-カルボキサミドまたはそ  
の塩、

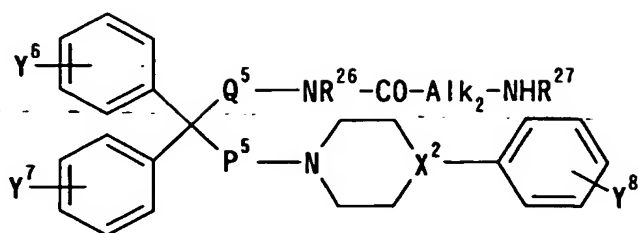
N-(2-((2,2-ビス(4-フルオロフェニル)-5-(4-(2-メトキシフェニル)ピペリジ  
20 ノ)ペンチル)アミノ)-2-オキソエチル)-5-クロロインドール-2-カルボキサミ  
ドまたはその塩、

N-(2-((2,2-ビス(4-フルオロフェニル)-5-(4-(2-フルオロフェニル)ピペリジ  
ノ)ペンチル)アミノ)-2-オキソエチル)インドール-2-カルボキサミドまたはそ  
の塩、

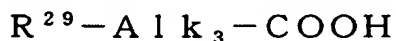
- 25 または

N-(2-((2,2-ビス(4-フルオロフェニル)-5-(4-(2-フルオロフェニル)ピペリジ  
ノ)ペンチル)アミノ)-2-オキソエチル)-5-クロロインドール-2-カルボキサミ  
ドまたはその塩。

28. 式



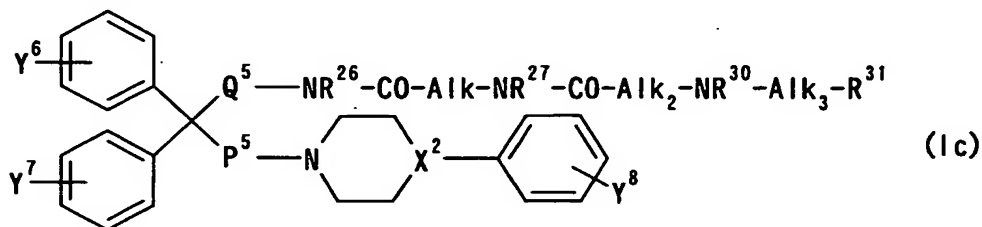
〔式中、各記号は請求項 2 3 記載と同意義を示す〕で表される化合物またはその塩と式



- 5 〔式中、各記号は請求項 2 3 記載と同意義を示す〕で表される有機酸の反応性誘導体とを反応させることを特徴とする請求項 2 3 記載の化合物の製造法。

29. 請求項 2 3 記載の化合物を含有してなる医薬。

30. 式



- 10 〔式中、 $R^{26}$  および  $R^{27}$  は、同一または異なって、水素原子または  $C_{1-6}$  アルキル基を； $R^{30}$  は水素原子、 $C_{1-6}$  アルキル基またはハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキルカルボニル基を； $Alk$  は置換基を有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキレン基を； $Alk_2$  および  $Alk_3$  は、同一または異なって、結合手または置換基を有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキレン基を； $R^{31}$  は置換基を有していてもよい  $C_{6-10}$  アリール基を； $X^2$  は  $CH$ 、 $C-OH$  または  $N$  を； $P^5$  および  $Q^5$  は同一または異なって  $C_{1-6}$  アルキレン基を； $Y^6$ 、 $Y^7$  および  $Y^8$  は同一または異なって水素原子、ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基またはハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルコキシ基を示す〕で表わされる化合物またはその塩あるいはそのプロドラッグ。
- 15
- 20 31.  $Alk$  がハロゲン原子、ヒドロキシ、アミノおよび  $C_{6-10}$  アリールから成る群から選ばれる置換基を有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキレン基を； $Alk_2$  および  $Alk_3$  が同一または異なって、結合手、またはハロゲン原子、ヒドロキシ、アミノおよび  $C_{6-10}$  アリールから成る群から選ばれる置換基を有していて

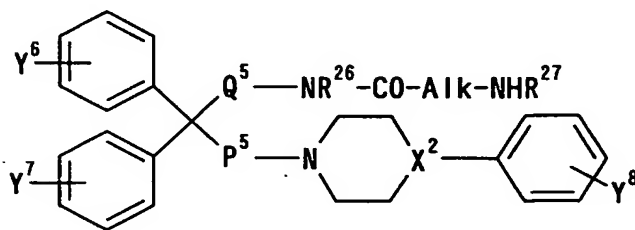
もよい $C_{1-6}$ アルキレン基を； $R^{31}$ がハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルキル、ヒドロキシ、 $C_{1-6}$ アルコキシおよび $C_{6-10}$ アリールから成る群から選ばれる置換基を有していてもよい $C_{6-10}$ アリール基である請求項30記載の化合物。

32. N-(2-((2-((2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)アミノ)-2-オキソエチル)アミノ)-2-オキソエチル)-2,2,2-トリフルオロ-N-フェニルアセタミドまたはその塩、

2-アニリノ-N-(2-((2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)アミノ)-2-オキソエチル)アセタミドまたはその塩、または

2-(((ペンジルアミノ)カルボニル)アミノ)-N-(2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)アセタミドまたはその塩。

33. 式



〔式中、各記号は請求項30記載と同意義を示す〕で表される化合物またはその塩と、

(1)  $Alk_2$ が置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキレン基の場合は、式  
 $R^{31}-Alk_3-NR^{30}-Alk_2-COOH$

〔式中、各記号は請求項30記載と同意義を示す〕で表される有機酸の反応性誘導体と、

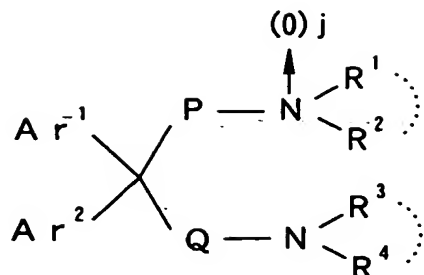
(2)  $Alk_2$ が結合手の場合は、式

$R^{31}-Alk_3-NR^{30}-CO-X$  または  $R^{31}-Alk_3-NCO$

〔式中、Xは脱離基を、他の記号は請求項30記載と同意義を示す〕で表される反応性誘導体とを反応させることを特徴とする請求項30記載の化合物の製造法。

34. 請求項30記載の化合物を含有してなる医薬。

35. 哺乳動物に対して、式



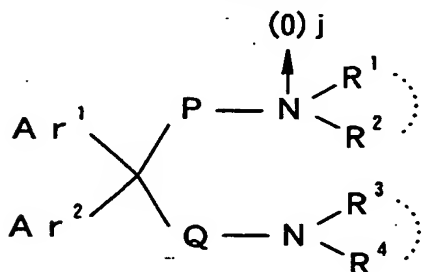
〔式中、 $\text{Ar}^1$  および  $\text{Ar}^2$  はそれぞれ置換基を有していてもよい芳香族基を、  
P および Q はそれぞれ炭素鎖中にエーテル状酸素または硫黄を含んでいてもよく置換基を有していてもよい2価の脂肪族炭化水素基を、

5  $\text{R}^1$  および  $\text{R}^3$  はそれぞれ(i)水素原子、(ii)アシル基または(iii)置換基を有していてもよい炭化水素基を、

$\text{R}^2$  および  $\text{R}^4$  はそれぞれ(i)水素原子、(ii)置換基を有していてもよいアルキル基または(iii)置換基を有していてもよいアルキルカルボニルを示し、 $\text{R}^1$  と  $\text{R}^2$  あるいは  $\text{R}^3$  と  $\text{R}^4$  は隣接する窒素原子と共に置換基を有していてもよい

10 単環性もしくは縮合含窒素複素環基を形成していてもよく、j は0または1を示す。〕で表される化合物またはその塩あるいはそのプロドラッグを有効量投与することを特徴とするメラニン凝集ホルモン拮抗方法。

36. メラニン凝集ホルモン拮抗剤を製造するための式



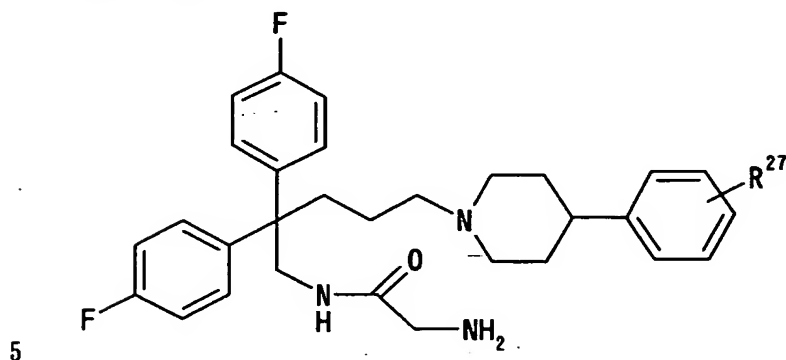
15 〔式中、 $\text{Ar}^1$  および  $\text{Ar}^2$  はそれぞれ置換基を有していてもよい芳香族基を、  
P および Q はそれぞれ炭素鎖中にエーテル状酸素または硫黄を含んでいてもよく置換基を有していてもよい2価の脂肪族炭化水素基を、

$\text{R}^1$  および  $\text{R}^3$  はそれぞれ(i)水素原子、(ii)アシル基または(iii)置換基を有していてもよい炭化水素基を、

20  $\text{R}^2$  および  $\text{R}^4$  はそれぞれ(i)水素原子、(ii)置換基を有していてもよいアルキル基または(iii)置換基を有していてもよいアルキルカルボニルを示し、 $\text{R}^1$  と

$R^2$  あるいは  $R^3$  と  $R^4$  は隣接する窒素原子と共に置換基を有していてもよい単環性もしくは縮合含窒素複素環基を形成していてもよく、 $j$  は 0 または 1 を示す。] で表される化合物またはその塩あるいはそのプロドラッグの使用。

37. 式



〔式中、R<sup>27</sup>は水素原子、ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基またはハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシ基を示す。〕  
で表される化合物またはその塩。

## SEQUENCE LISTING

<110> Takeda Chemical Industries, Ltd.

<120> MCH Receptor Antagonist

<130> Case2651

<150> JP 11-266278

<151> 1999-09-20

<150> JP 2000-221055

<151> 2000-07-17

<160> 16

<210> 1

<211> 32

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

<400> 1

GTCGACATGG ATCTGCAAAC CTCGTTGCTG TG 32

<210> 2

<211> 32

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

<400> 2

ACTAGTTCAG GTGCCTTTGC TTTCTGTCCT CT 32

<210> 3

<211> 353

<212> PRT

<213> Rat

&lt;400&gt; 3

Met	Asp	Leu	Gln	Thr	Ser	Leu	Leu	Ser	Thr	Gly	Pro	Asn	Ala	Ser	Asn
1				5					10					15	
Ile	Ser	Asp	Gly	Gln	Asp	Asn	Leu	Thr	Leu	Pro	Gly	Ser	Pro	Pro	Arg
			20					25					30		
Thr	Gly	Ser	Val	Ser	Tyr	Ile	Asn	Ile	Ile	Met	Pro	Ser	Val	Phe	Gly
		35					40					45			
Thr	Ile	Cys	Leu	Leu	Gly	Ile	Val	Gly	Asn	Ser	Thr	Val	Ile	Phe	Ala
	50					55					60				
Val	Val	Lys	Lys	Ser	Lys	Leu	His	Trp	Cys	Ser	Asn	Val	Pro	Asp	Ile
65					70					75				80	
Phe	Ile	Ile	Asn	Leu	Ser	Val	Val	Asp	Leu	Leu	Phe	Leu	Leu	Gly	Met
			85						90					95	
Pro	Phe	Met	Ile	His	Gln	Leu	Met	Gly	Asn	Gly	Val	Trp	His	Phe	Gly
		100						105					110		
Glu	Thr	Met	Cys	Thr	Leu	Ile	Thr	Ala	Met	Asp	Ala	Asn	Ser	Gln	Phe
		115						120					125		
Thr	Ser	Thr	Tyr	Ile	Leu	Thr	Ala	Met	Thr	Ile	Asp	Arg	Tyr	Leu	Ala
		130					135					140			
Thr	Val	His	Pro	Ile	Ser	Ser	Thr	Lys	Phe	Arg	Lys	Pro	Ser	Met	Ala
145					150					155				160	
Thr	Leu	Val	Ile	Cys	Leu	Leu	Trp	Ala	Leu	Ser	Phe	Ile	Ser	Ile	Thr
				165					170					175	
Pro	Val	Trp	Leu	Tyr	Ala	Arg	Leu	Ile	Pro	Phe	Pro	Gly	Gly	Ala	Val
			180					185					190		
Gly	Cys	Gly	Ile	Arg	Leu	Pro	Asn	Pro	Asp	Thr	Asp	Leu	Tyr	Trp	Phe
		195					200					205			
Thr	Leu	Tyr	Gln	Phe	Phe	Leu	Ala	Phe	Ala	Leu	Pro	Phe	Val	Val	Ile
	210						215					220			



3/11

Thr Ala Ala Tyr Val Lys Ile Leu Gln Arg Met Thr Ser Ser Val Ala  
 225 230 235 240  
 Pro Ala Ser Gln Arg Ser Ile Arg Leu Arg Thr Lys Arg Val Thr Arg  
 245 250 255  
 Thr Ala Ile Ala Ile Cys Leu Val Phe Phe Val Cys Trp Ala Pro Tyr  
 260 265 270  
 Tyr Val Leu Gln Leu Thr Gln Leu Ser Ile Ser Arg Pro Thr Leu Thr  
 275 280 285  
 Phe Val Tyr Leu Tyr Asn Ala Ala Ile Ser Leu Gly Tyr Ala Asn Ser  
 290 295 300  
 Cys Leu Asn Pro Phe Val Tyr Ile Val Leu Cys Glu Thr Phe Arg Lys  
 305 310 315 320  
 Arg Leu Val Leu Ser Val Lys Pro Ala Ala Gln Gly Gln Leu Arg Thr  
 325 330 335  
 Val Ser Asn Ala Gln Thr Ala Asp Glu Glu Arg Thr Glu Ser Lys Gly  
 340 345 350

Thr

&lt;210&gt; 4

&lt;211&gt; 1074

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Rat

&lt;400&gt; 4

GTCGACATGG ATCTGCAAAC CTCGTTGCTG TCCACTGGCC CCAATGCCAG CAACATCTCC 60  
 GATGGCCAGG ATAATCTCAC ATTGCCGGGG TCACCTCCTC GCACAGGGAG TGTCTCCTAC 120  
 ATCAACATCA TTATGCCTTC CGTGTTTGGT ACCATCTGTC TCCTGGGCAT CGTGGGAAAC 180  
 TCCACGGTCA TCTTTGCTGT GGTGAAGAAG TCCAAGCTAC ACTGGTGCAG CAACGTCCCC 240  
 GACATCTTCA TCATCAACCT CTCTGTGGTG GATCTGCTCT TCCTGCTGGG CATGCCTTTC 300  
 ATGATCCACC AGCTCATGGG GAACGGCGTC TGGCACTTTG GGGAAACCAT GTGCACCCTC 360  
 ATCACAGCCA TGGACGCCAA CAGTCAGTTC ACTAGCACCT ACATCCTGAC TGCCATGACC 420

ATTGACCGCT ACTTGGCCAC CGTCCACCCC ATCTCCTCCA CCAAGTTCCG GAAGCCCTCC 480  
ATGGCCACCC TGGTGATCTG CCTCCTGTGG GCGCTCTCCT TCATCAGTAT CACCCCTGTG 540  
TGGCTCTACG CCAGGCTCAT TCCCTTCCCA GGGGGTGCTG TGGGCTGTGG CATCCGCCTG 600  
CCAAACCCGG ACACTGACCT CTACTGGTTC ACTCTGTACC AGTTTTTCCT GGCCTTTGCC 660  
CTTCCGTTTG TGGTCATTAC CGCCGCATAC GTGAAAATAC TACAGCGCAT GACGTCTTCG 720  
GTGGCCCCAG CCTCCCAACG CAGCATCCGG CTTCGGACAA AGAGGGTGAC CCGCACGGCC 780  
ATTGCCATCT GTCTGGTCTT CTTTGTGTGC TGGGCACCCT ACTATGTGCT GCAGCTGACC 840  
CAGCTGTCCA TCAGCCGCCC GACCCTCAGG TTTGTCTACT TGTACAACGC GGCCATCAGC 900  
TTGGGCTATG CTAACAGCTG CCTGAACCCC TTTGTGTACA TAGTGCTCTG TGAGACCTTT 960  
CGAAAACGCT TGGTGTTGTC AGTGAAGCCT GCAGCCCAGG GGCAGCTCCG CACGGTCAGC 1020  
AACGCTCAGA CAGCTGATGA GGAGAGGACA GAAAGCAAAG GCACCTGAAC TAGT 1074

<210> 5

<211> 262

<212> RNA

<213> Rat

<400> 5

GCGAAUUGGG UACCGGGCCC CCCCUCGAGG UCGACGGUUA CGAUAAGCUU GAUAUCGAAU 60  
UCCUGCAGCC CGGGGGAUCC GCCCACUAGU UCAGGUGCCU UUGCUUUCUG UCCUCUCCUC 120  
AUCAGCUGUC UGAGCGUUGC UGACCGUGCG GAGCUGCCCC UGGGUGCAG GCUUCACUGA 180  
CAACACCAAG CGUUUUCGAA AGGUCUCACA GAGCACUAUG UACACAAAGG GGUUCAGGCA 240  
GCUGUUAGCA UAGCCCAAGC UG 262

<210> 6

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

<400> 6

CAACAGCTGC CTCAACCC 18

&lt;210&gt; 7

&lt;211&gt; 18

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;

&lt;223&gt;

&lt;400&gt; 7

CCTGGTGATC TGCCTCCT 18

&lt;210&gt; 8

&lt;211&gt; 1275

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Human

&lt;400&gt; 8

TAGGTGATGT CAGTGGGAGC CATGAAGAAG GGAGTGGGGA GGGCAGTTGG GCTTGGAGGC 60  
GGCAGCGGCT GCCAGGCTAC GGAGGAAGAC CCCCTTCCCA ACTGCGGGGC TTGCGCTCCG 120  
GGACAAGGTG GCAGGCGCTG GAGGCTGCCG CAGCCTGCGT GGGTGGAGGG GAGCTCAGCT 180  
CGGTTGTGGG AGCAGGCGAC CGGCACTGGC TGGATGGACC TGGAAGCCTC GCTGCTGCCC 240  
ACTGGTCCCA ACGCCAGCAA CACCTCTGAT GGCCCCGATA ACCTCACTTC GGCAGGATCA 300  
CCTCCTCGCA CGGGGAGCAT CTCCTACATC AACATCATCA TGCCTTCGGT GTTCGGCACC 360  
ATCTGCCTCC TGGGCATCAT CGGGAAGTCC ACGGTCATCT TCGCGGTCGT GAAGAAGTCC 420  
AAGCTGCACT GGTGCAACAA CGTCCCCGAC ATCTTCATCA TCAACCTCTC GGTAGTAGAT 480  
CTCCTCTTTC TCCTGGGCAT GCCCTTCATG ATCCACCAGC TCATGGGCAA TGGGGTGTGG 540  
CACTTTGGGG AGACCATGTG CACCCTCATC ACGGCCATGG ATGCCAATAG TCAGTTCACC 600  
AGCACCTACA TCCTGACCGC CATGGCCATT GACCGCTACC TGGCCACTGT CCACCCCATC 660  
TCTTCCACGA AGTTCCGGAA GCCCTCTGTG GCCACCCTGG TGATCTGCCT CCTGTGGGGC 720  
CTCTCCTTCA TCAGCATCAC CCCTGTGTGG CTGTATGCCA GACTCATCCC CTCCCAGGA 780  
GGTGCAGTGG GCTGCGGCAT ACGCCTGCCC AACCAGACA CTGACCTCTA CTGGTTCACC 840  
CTGTACCAGT TTTTCCTGGC CTTTGGCCCTG CCTTTTGTGG TCATCACAGC CGCATACGTG 900  
AGGATCCTGC AGCGCATGAC GTCCTCAGTG GCCCCGCCT CCCAGCGCAG CATCCGGCTG 960

6/11

CGGACAAAGA GGGTGACCCG CACAGCCATC GCCATCTGTC TGGTCTTCTT TGTGTGCTGG 1020  
GCACCCTACT ATGTGCTACA GCTGACCCAG TTGTCCATCA GCCGCCCCGAC CCTCACCTTT 1080  
GTCTACTTAT ACAATGCGGC CATCAGCTTG GGCTATGCCA ACAGCTGCCT CAACCCCTTT 1140  
GTGTACATCG TGCTCTGTGA GACGTTCCGC AAACGCTTGG TCCTGTGCGT GAAGCCTGCA 1200  
GCCCAGGGGC AGCTTCGCGC TGTCAGCAAC GCTCAGACGG CTGACGAGGA GAGGACAGAA 1260  
AGCAAAGGCA CCTGA 1275

&lt;210&gt; 9

&lt;211&gt; 422

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Human

&lt;400&gt; 9

MeT Ser Val Gly Ala MeT Lys Lys Gly Val Gly Arg Ala Val Gly Leu  
1 5 10 15  
Gly Gly Gly Ser Gly Cys Gln Ala Thr Glu Glu Asp Pro Leu Pro Asn  
20 25 30  
Cys Gly Ala Cys Ala Pro Gly Gln Gly Gly Arg Arg Trp Arg Leu Pro  
35 40 45  
Gln Pro Ala Trp Val Glu Gly Ser Ser Ala Arg Leu Trp Glu Gln Ala  
50 55 60  
Thr Gly Thr Gly Trp MeT Asp Leu Glu Ala Ser Leu Leu Pro Thr Gly  
65 70 75 80  
Pro Asn Ala Ser Asn Thr Ser Asp Gly Pro Asp Asn Leu Thr Ser Ala  
85 90 95  
Gly Ser Pro Pro Arg Thr Gly Ser Ile Ser Tyr Ile Asn Ile Ile MeT  
100 105 110  
Pro Ser Val Phe Gly Thr Ile Cys Leu Leu Gly Ile Ile Gly Asn Ser  
115 120 125  
Thr Val Ile Phe Ala Val Val Lys Lys Ser Lys Leu His Trp Cys Asn  
130 135 140

7/11

Asn Val Pro Asp Ile Phe Ile Ile Asn Leu Ser Val Val Asp Leu Leu  
145 150 155 160  
Phe Leu Leu Gly Met Pro Phe Met Ile His Gln Leu Met Gly Asn Gly  
165 170 175  
Val Trp His Phe Gly Glu Thr Met Cys Thr Leu Ile Thr Ala Met Asp  
180 185 190  
Ala Asn Ser Gln Phe Thr Ser Thr Tyr Ile Leu Thr Ala Met Ala Ile  
195 200 205  
Asp Arg Tyr Leu Ala Thr Val His Pro Ile Ser Ser Thr Lys Phe Arg  
210 215 220  
Lys Pro Ser Val Ala Thr Leu Val Ile Cys Leu Leu Trp Ala Leu Ser  
225 230 235 240  
Phe Ile Ser Ile Thr Pro Val Trp Leu Tyr Ala Arg Leu Ile Pro Phe  
245 250 255  
Pro Gly Gly Ala Val Gly Cys Gly Ile Arg Leu Pro Asn Pro Asp Thr  
260 265 270  
Asp Leu Tyr Trp Phe Thr Leu Tyr Gln Phe Phe Leu Ala Phe Ala Leu  
275 280 285  
Pro Phe Val Val Ile Thr Ala Ala Tyr Val Arg Ile Leu Gln Arg Met  
290 295 300  
Thr Ser Ser Val Ala Pro Ala Ser Gln Arg Ser Ile Arg Leu Arg Thr  
305 310 315 320  
Lys Arg Val Thr Arg Thr Ala Ile Ala Ile Cys Leu Val Phe Phe Val  
325 330 335  
Cys Trp Ala Pro Tyr Tyr Val Leu Gln Leu Thr Gln Leu Ser Ile Ser  
340 345 350  
Arg Pro Thr Leu Thr Phe Val Tyr Leu Tyr Asn Ala Ala Ile Ser Leu  
355 360 365  
Gly Tyr Ala Asn Ser Cys Leu Asn Pro Phe Val Tyr Ile Val Leu Cys

370                      375                      380  
Glu Thr Phe Arg Lys Arg Leu Val Leu Ser Val Lys Pro Ala Ala Gln  
385                      390                      395                      400  
Gly Gln Leu Arg Ala Val Ser Asn Ala Gln Thr Ala Asp Glu Glu Arg  
                         405                      410                      415  
Thr Glu Ser Lys Gly Thr  
                         420

<210> 10

<211> 31

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

<400> 10

GTCGACATGG ACCTGGAAGC CTCGCTGCTG C     31

<210> 11

<211> 31

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

<400> 11

ACTAGTTCAG GTGCCTTTGC TTTCTGTCCT C     31

<210> 12

<211> 33

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

9/11

&lt;400&gt; 12

AGTCGACATG TCAGTGGGAG CCATGAAGAA GGG 33

&lt;210&gt; 13

&lt;211&gt; 33

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;

&lt;223&gt;

&lt;400&gt; 13

AACTAGTTCA GGTGCCTTTG CTTTCTGTCC TCT 33

&lt;210&gt; 14

&lt;211&gt; 1074

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Human

&lt;400&gt; 14

GTCGACATGG ACCTGGAAGC CTCGCTGCTG CCCACTGGTC CCAACGCCAG CAACACCTCT 60  
GATGGCCCCG ATAACCTCAC TTCGGCAGGA TCACCTCCTC GCACGGGGAG CATCTCCTAC 120  
ATCAACATCA TCATGCCTTC GGTGTTCGGC ACCATCTGCC TCCTGGGCAT CATCGGGAAC 180  
TCCACGGTCA TCTTCGCGGT CGTGAAGAAG TCCAAGCTGC ACTGGTGCAA CAACGTCCCC 240  
GACATCTTCA TCATCAACCT CTCGGTAGTA GATCTCCTCT TTCTCCTGGG CATGCCCTTC 300  
ATGATCCACC AGCTCATGGG CAATGGGGTG TGGCACTTTG GGGAGACCAT GTGCACCCTC 360  
ATCACGGCCA TGGATGCCAA TAGTCAGTTC ACCAGCACCT ACATCCTGAC CGCCATGGCC 420  
ATTGACCGCT ACCTGGCCAC TGTCCACCCC ATCTCTTCCA CGAAGTTCCG GAAGCCCTCT 480  
GTGGCCACCC TGGTGATCTG CCTCCTGTGG GCCCTCTCCT TCATCAGCAT CACCCCTGTG 540  
TGGCTGTATG CCAGACTCAT CCCCTTCCCA GGAGGTGCAG TGGGCTGCGG CATA CGCCTG 600  
CCCAACCCAG AACTGACCT CTA CTGGTTC ACCCTGTACC AGTTTTTCCT GGCCTTTGCC 660  
CTGCCTTTTG TGGTCATCAC AGCCGCATAC GTGAGGATCC TGCAGCGCAT GACGTCCTCA 720  
GTGGCCCCCG CCTCCCAGCG CAGCATCCGG CTGCGGACAA AGAGGGTGAC CCGCACAGCC 780  
ATCGCCATCT GTCTGGTCTT CTTTGTGTGC TGGGCACCCT ACTATGTGCT ACAGCTGACC 840

CAGTTGTCCA TCAGCCGCCC GACCCTCACC TTTGTCTACT TATACAATGC GGCCATCAGC 900  
TTGGGCTATG CCAACAGCTG CCTCAACCCC TTTGTGTACA TCGTGCTCTG TGAGACGTTT 960  
CGCAAACGCT TGGTCCTGTC GGTGAAGCCT GCAGCCCAGG GGCAGCTTCG CGCTGTCAGC 1020  
AACGCTCAGA CGGCTGACGA GGAGAGGACA GAAAGCAAAG GCACCTGAAC TAGT 1074

<210> 15

<211> 1283

<212> DNA

<213> Human

<400> 15

AGTCGACATG TCAGTGGGAG CCATGAAGAA GGGAGTGGGG AGGGCAGTTG GGCTTGGAGG 60  
CGGCAGCGGC TGCCAGGCTA CGGAGGAAGA CCCCCTTCCC AACTGCGGGG CTTGCGCTCC 120  
GGGACAAGGT GGCAGGCGCT GGAGGCTGCC GCAGCCTGCG TGGGTGGAGG GGAGCTCAGC 180  
TCGGTTGTGG GAGCAGGCGA CCGGCACTGG CTGGATGGAC CTGGAAGCCT CGCTGCTGCC 240  
CACTGGTCCC AACGCCAGCA ACACCTCTGA TGGCCCCGAT AACCTCACTT CGGCAGGATC 300  
ACCTCCTCGC ACGGGGAGCA TCTCCTACAT CAACATCATC ATGCCTTCGG TGTTCCGGCAC 360  
CATCTGCCTC CTGGGCATCA TCGGGAATC CACGGTCATC TTCGCGGTCG TGAAGAAGTC 420  
CAAGCTGCAC TGGTGCAACA ACGTCCCCGA CATCTTCATC ATCAACCTCT CGGTAGTAGA 480  
TCTCCTCTTT CTCCTGGGCA TGCCCTTCAT GATCCACCAG CTCATGGGCA ATGGGGTGTG 540  
GCACTTTGGG GAGACCATGT GCACCCTCAT CACGGCCATG GATGCCAATA GTCAGTTCAC 600  
CAGCACCTAC ATCCTGACCG CCATGGCCAT TGACCGCTAC CTGGCCACTG TCCACCCCAT 660  
CTCTTCCACG AAGTTCCGGA AGCCCTCTGT GGCCACCCTG GTGATCTGCC TCCTGTGGGC 720  
CCTCTCCTTC ATCAGCATCA CCCCTGTGTG GCTGTATGCC AGACTCATCC CCTTCCCAGG 780  
AGGTGCAGTG GGCTGCGGCA TACGCCTGCC CAACCCAGAC ACTGACCTCT ACTGGTTCAC 840  
CCTGTACCAG TTTTTCCTGG CCTTTGCCCT GCCTTTTGTG GTCATCACAG CCGCATACGT 900  
GAGGATCCTG CAGCGCATGA CGTCCTCAGT GGCCCCCGCC TCCCAGCGCA GCATCCGGCT 960  
GCGGACAAAG AGGGTGACCC GCACAGCCAT CGCCATCTGT CTGGTCTTCT TTGTGTGCTG 1020  
GGCACCTAC TATGTGCTAC AGCTGACCCA GTTGTCCATC AGCCGCCCGA CCCTCACCTT 1080  
TGTCTACTTA TACAATGCGG CCATCAGCTT GGGCTATGCC AACAGCTGCC TCAACCCCTT 1140  
TGTGTACATC GTGCTCTGTG AGACGTTCCG CAAACGCTTG GTCCTGTCGG TGAAGCCTGC 1200



AGCCCAGGGG CAGCTTCGCG CTGTCAGCAA CGCTCAGACG GCTGACGAGG AGAGGACAGA 1260  
AAGCAAAGGC ACCTGAACTA GTT 1283

<210> 16

<211> 420

<212> RNA

<213> Human

<400> 16

CAAAAGCUGG AGCUCCACCG CGGUGGCGGC CGCUCUAGCC CACUAGUUCA GGUGCCUUG 60  
CUUUCUGUCC UCUCUCGUC AGCCGUCUGA GCGUUGCUGA CAGCGCGAAG CUGCCCCUGG 120  
GCUGCAGGCU UCACCGACAG GACCAAGCGU UUGC GGAACG UCUCACAGAG CACGAUGUAC 180  
ACAAAGGGGU UGAGGCAGCU GUUGGCAUAG CCAAGCUGA UGGCCGCAUU GUAUAAGUAG 240  
ACAAAGGUGA GGGUCGGGCG GCUGAUGGAC AACUGGGUCA GCUGUAGCAC AUAGUAGGGU 300  
GCCCAGCACA CAAAGAAGAC CAGACAGAUG GCGAUGGCUG UGCGGGUCAC CCUCUUUGUC 360  
CGCAGCCGGA UGCUGCGCUG GGAGGCGGGG GCCACUGAGG ACGUCAUGCG CUGCAGGAUC 420

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application N .

PCT/JP00/06376

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> A61K31/137, 31/27, 31/4035, 31/44, 31/445, 31/4453, 31/472, A61P43/00, 31/04, C07D211/14, 211/18, 211/46, 211/58, 211/70, 401/12, 405/12, 409/12, - 417/12

According to International Patent Classification (IPC) r to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> A61K31/137, 31/27, 31/4035, 31/44, 31/445, 31/4453, 31/472, A61P43/00, 31/04, C07D211/14, 211/18, 211/46, 211/58, 211/70, 401/12, 405/12, 409/12, 417/12

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
CAPLUS (STN) , MEDLINE (STN) , EMBASE (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X X, Y A	WO, 97/24325, A1 (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 10 July, 1997 (10.07.97), & JP, 10-81665, A & Database CAPLUS on STN, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY (ACS), (Columbus, OH, USA), DN.127:161698 especially compounds of RN:193541-68-3	14 17-22, 23-34, 37 1-13, 15, 16, 36
X Y A	JP, 11-71350, A (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 16 March, 1999 (16.03.99) (Family: none) & Database CAPLUS on STN, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY (ACS), (Columbus, OH, USA), DN.130:237480	14 17-22, 23-34, 37 1-13, 15, 16, 36
Y A	EP, 712845, A1 (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 22 May, 1996 (22.05.96) & US, 5633248, A & JP, 8-253447, A & Database CAPLUS on STN, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY (ACS), (Columbus, OH, USA), DN.125:114489	17-22, 23-34, 37 1-16, 36
Y A	JP, 8-208595, A (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 13 August, 1996 (13.08.96) (Family: none) & Database CAPLUS on STN, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY (ACS),	17-22, 23-34, 37 1-16, 36

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:  
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance  
"E" earlier document but published on or after the international filing date  
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)  
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means  
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention  
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone  
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art  
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
17 November, 2000 (17.11.00)

Date of mailing of the international search report  
28 November, 2000 (28.11.00)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone N .

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application N .

PCT/JP00/06376

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>(Columbus, OH, USA), DN.125:300606</p> <p>EP, 871463, A1 (JOSLIN DIABETES CENTER, INC.), 21 October, 1998 (21.10.98) &amp; US, 5849708, A &amp; JP, 11-507517, A</p>	1-16,36

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/06376

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 35  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
Claim 35 pertains to methods for treatment of the human body by therapy, and thus relates to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39(iv) of the Regulations under the PCT, to search.
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## B x II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

(See extra sheet.)

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☒ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Continuation of Box No.II of continuation of first sheet(1)

Claims 1 to 16 and 36 relate to melanin concentrating hormone (MCH) antagonists containing as the active ingredient compounds represented by the general formula in claims 1 or preventive and therapeutic agents for diseases attributable to MCH.

Claims 17 to 22 and 23 to 34 relate to diphenyl compounds represented by general formula (Ia) in claim 17 or by general formula (Ib) in claim 23, processes for the preparation of the compounds, or drugs for nonspecified use containing the compounds. Furthermore, claim 37 relates to fluorinated diphenyl compounds represented by the general formula therein.

All of the compounds of general formulae (Ia) and (Ib) and those of claim 37 are included among the compounds represented by the general formula in claim 1. Additionally, it is considered on the basis of the results of prior art search that two inventive concepts, i.e., "use of novel compounds as drugs" and "use of publicly known compounds as novel drugs" are intermingled in claims 1 to 16 and 36. Such being the case, a group of inventions of claims 1 to 16 and 36 and a group of inventions of claims 17 to 22, 23 to 34 and 37 are not considered as relating to a group of inventions so linked as to form a single general inventive concept.

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> A61K31/137, 31/27, 31/4035, 31/44, 31/445, 31/4453, 31/472, A61P43/00, 31/04,  
C07D211/14, 211/18, 211/46, 211/58, 211/70, 401/12, 405/12, 409/12, 417/12

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> A61K31/137, 31/27, 31/4035, 31/44, 31/445, 31/4453, 31/472, A61P43/00, 31/04,  
C07D211/14, 211/18, 211/46, 211/58, 211/70, 401/12, 405/12, 409/12, 417/12

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN), MEDLINE (STN), EMBASE (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO, 97/24325, A1 (Takeda Chemical Industries, Ltd.)	14
X, Y	10. 7月. 1997 (10. 07. 97)	17-22, 23-34,
	& JP, 10-81665, A	37
A	& Database CAPLUS on STN, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY (ACS), (Columbus, OH, USA), DN. 127:161698	1-13, 15, 16,
	especially compounds of RN:193541-68-3	36

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

- 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

- 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

17. 11. 00

国際調査報告の発送日

28.11.00

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

森井 隆信



4C

9455

電話番号 03-3581-1101 内線 3451

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	JP, 11-71350, A (武田薬品工業株式会社) 16. 3月. 1999 (16. 03. 99)	14
Y	(ファミリーなし)	17-22, 23-34,
A	& Database CAPLUS on STN, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY (ACS), (Columbus, OH, USA), DN. 130:237480	37 1-13, 15, 16, 36
Y	EP, 712845, A1 (Takeda Chemical Industries, Ltd.) 22. 5月. 1996 (22. 05. 96)	17-22, 23-34, 37
A	& US, 5633248, A & JP, 8-253447, A & Database CAPLUS on STN, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY (ACS), (Columbus, OH, USA), DN. 125:114489	1-16, 36
Y	JP, 8-208595, A (武田薬品工業株式会社) 13. 8月. 1996 (13. 08. 96) (ファミリーなし)	17-22, 23-34, 37
A	& Database CAPLUS on STN, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY (ACS), (Columbus, OH, USA), DN. 125:300606	1-16, 36
A	EP, 871463, A1 (JOSLIN DIABETES CENTER, INC.) 21. 10月. 1998 (21. 10. 98) & US, 5849708, A & JP, 11-507517, A	1-16, 36

## 第I欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項(PCT17条(2)(a))の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 35 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、  
請求の範囲35は、治療による人体の処置方法に該当し、PCT17条(2)(a)(i)及びPCT規則39(iv)の規定により、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
2. ☐ 請求の範囲 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第II欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

(特別ページ参照。)

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☒ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

## 追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。  
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。



## (第II欄の続き)

請求の範囲1乃至16及び36記載の発明は、その請求の範囲1における式で表される化合物を有効成分とするメラニン凝集ホルモン(MCH)拮抗剤及び該MCHに起因する疾患の予防・治療剤に係るものである。

請求の範囲17乃至22、23乃至34記載の発明は、その請求の範囲17における式(Ia)、又は、請求の範囲23における式(Ib)で表されるジフェニル化合物、該化合物の製造法及び該化合物を含有してなる用途非特定の医薬に係るものである。また、請求の範囲37記載の発明は、そこに記載される式で表されるフッ素置換ジフェニル化合物に係るものである。

上記式(Ia)、(Ib)及び請求の範囲37記載のもので表される化合物のいずれも、化合物としては、請求の範囲1における式で表される化合物に包含されるものと解される。そして、先行技術調査の結果からするに、請求の範囲1乃至16及び36の記載によれば、そこには、「新規化合物の医薬用途発明」と「公知化合物の新規医薬用途発明」という2つの発明概念が混在しているものと認められ、その結果、請求の範囲1乃至16及び36記載の発明と、請求の範囲17乃至22、及び、23乃至34、並びに、37記載の発明は、単一の一般的発明概念を形成するように連関している一群の発明には当たらないこととなる。